FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 1963

THÈSE

N° 37

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre N E E L

né le 22 septembre 1936 à SAINT-AMAND (Manche)

Interne des Hôpitaux de Caen

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

INSUFFISANCES, ECHECS ET ACCIDENTS DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES PAR LA SPIROLACTONE

A propos de quatorze observations.

Président : Monsieur Charles DEBRAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre N E E L

né le 22 septembre 1936 à SAINT-AMAND (Manche)

Interne des Hôpitaux de Caen

Présentée et soutenue publiquement le :

INSUFFISANCES, ECHECS ET ACCIDENTS DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES PAR LA SPIROLACTONE

A propos de quatorze observations.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Monsieur Charles DEBRAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A ma Femme,
avec toute ma tendresse, et tout mon amour

- A mes Parents,
en témoignage de ma grande affection
et de ma reconnaissance,

- A ma Grand'Mère

- A ma Tante

- A mes Beaux-Parents

- A ma Famille, à mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0040

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de Clinique Médicale
d'Hydrologie Thérapeutique et de
Climatologie à la Faculté de
Médecine de Paris

CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

en témoignage de notre reconnaissance respectueuse

A Messieurs les Membres de notre Jury de Thèses

A Monsieur le Docteur Jacques L'HIRONDEL

Médecin des Hôpitaux de CAEN

Qui a guidé nos premiers pas
dans l'étude de la séméiologie, et
qui nous a appris, par son
enseignement éclairé, l'amour et
la pratique de notre Art.

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur André VALLA,

Médecin Assistant des Hôpitaux de CAEN,

Qui nous a inspiré le sujet de
cette Thèse
Et dont nous avons apprécié
les qualités de coeur

En témoignage de notre reconnaissance
pour la bienveillance qu'il nous a toujours
prodiguée, et en remerciement pour l'aide
qu'il nous a apportée.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de CAEN

A tous nos Professeurs
de l'Ecole de Médecine de CAEN

A tous nos Amis de l'Internat
de l'Hôpital de CAEN

P L A N

1 - INTRODUCTION GENERALE

2 - INTRODUCTION PHYSIOPATHOLOGIQUE

I - L'Hyperaldostéronisme au cours des cirrhoses

A - Son rôle dans le genèse des oedèmes
B - Sa pathogénie
C - L'Aldostéronisme physiologique
D - Les dosages chez les cirrhotiques

II - Le mode d'action des Spirolactones

A - Les adrenostatiques
B - Les spirolactones
C - Spirolactone et aldostéronisme

III - Le lieu d'action des spirolactones

A - La partie distale du néphron
B - La partie proximale du néphron
C - Les autres lieux d'action
D - L'action cellulaire

3 - LES TECHNIQUES DE TRAITEMENT ET LES RESULTATS

I - La posologie de l'Aldactone

II - Les thérapeutiques associées

III - La surveillance du traitement

IV - Les résultats thérapeutiques

4 - LES COMAS HEPATIQUES

- 4 observations

- Commentaires

5 - Les ETATS DE DESHYDRATATION AIGUE

- 4 observations

- Commentaires

6 - LES INSUFFISANCES RENALES

- 6 observations
- Commentaires

7 - LES INDICATIONS ET LES CONTRE-INDICATIONS

8 - CONCLUSIONS

o
o o

INTRODUCTION

I - Isolée par KAWAGA et CELLA aux U.S.A. en 1959, la Spirolactone SC 9420 ou Aldactone a pris place depuis 1959 en France dans le traitement du Syndrome Ascitique et Oedemateux des Cirrhoses.

Si cette nouvelle drogue a donné dans bon nombre de cas des résultats spectaculaires, asséchant des Ascites là même où les corticoïdes et les salidiurétiques avaient échoué, leur emploi s'est parfois soldé par des échecs, voire des accidents.

C'est ainsi qu'en deux ans d'utilisation, nous avons observé quatorze malades chez lesquels la médication s'est révélée inefficace ou génératrice d'accidents thérapeutiques.

II - Ce sont ces échecs que nous nous proposons d'analyser en les répartissant en trois catégories

1 - Les comas hépatiques terminaux au cours ou au décours du traitement : quatre cas mortels

2 - Les états de déshydratation aigüe, quatre cas dont un mortel

3 - Les anuries terminales avec Azotémie Hyperkaliemie Hyponatremie, Six cas.

Nous nous devons de signaler avant d'entreprendre cette étude qu'il s'agissait toujours de cirrhotiques graves qui avaient reçu auparavant des corticoïdes sans résultat.

III - L'analyse de ces échecs et de ces accidents a été conduite dans un but triple.

1 - Préciser leur étiologie et la responsabilité de l'Aldactone dans leur genèse.

2 - Rappeler les règles de surveillance du traitement par cette drogue.

3 - En fixer d'une façon très pratique les indications et les contre-indications exactes.

o
o o

INTRODUCTION PHYSIOPATHOLOGIQUE

I - L'HYPERALDOSTERONISME au cours des cirrhoses

A) Rôle de l'Aldostérone dans la genèse des oedèmes

En 1954, LUETSCHER découvre que, toutes les fois qu'un organisme perd de l'eau et du chlorure de sodium, la sécrétion d'Aldostérone augmente, comme en témoignent les chiffres d'Aldostéronurie.

Inversement, toute administration d'Aldostérone entraîne une rétention d'eau et de ClNa et une élimination accrue de potassium - Chez le sujet normal, cette rétention est de courte durée et passe inaperçue (il n'y a pas formation d'oedèmes).

En effet, un mécanisme compensateur joue en augmentant le flux glomérulaire pour lutter contre l'Hypernatrémie dûe à une réabsorption trop importante d'eau et de sel : c'est "l'Escape Phenomen".

Dans certains cas, cet "escape phenomen" ne joue plus. C'est le cas chez les cirrhotiques où le sodium réabsorbé passe dans les espaces interstitiels allant grossir les oedèmes du fait de l'hypotonie plasmatique.

B) Pathogénie de l'Hyperaldosteronisme au cours des Cirrhoses

Les dosages d'Aldosteronemie chez les cirrhotiques ont montré des chiffres anormalement élevés. Comment expliquer ce phénomène ?

Chaque fois qu'il existe une hypo osmolarité et une hypo

volémie, il y a augmentation de la sécrétion d'Aldostérone : il existe au niveau de la carotide interne des osmo récepteurs capables de régler la sécrétion de l'Aldostérone grâce à un relais diencéphalique gouvernant la sécrétion d'une trophine à visée cortico surrénale. Expérimentalement, toute constriction ou baisse de la tension artérielle dans la carotide entraîne une augmentation de la sécrétion d'Aldostérone. C'est en quelque sorte une réaction d'homéostasie, l'organisme cherchant à conserver son sodium, mais celle-ci n'atteint pas son but puisque sodium et eau passent dans les espaces extra vasculaires allant grossir l'oedème.

Ainsi, l'hyperaldostéronisme est à la fois cause et conséquence de l'oedème.

L'hyperaldostéronisme des cirrhoses est d'autant plus marqué qu'il y a carence d'apport en sodium comme au cours du régime désodé ou fuite de sodium par ponction d'ascite, diurèse provoquée par les diurétiques, saignée... etc.

Cet hyperaldostéronisme n'est pas propre aux cirrhoses. On le rencontre dans tous les cas d'oedèmes avec rétention sodique importante et diurèse modérée.

C) Quelles sont les limites physiologiques de la sécrétion d'Aldostérone ?

Un sujet normal soumis à un régime normalement salé et suffisamment hydraté produit en moyenne 150 à 300 microgrammes d'Aldostérone pour 24 heures et en élimine de 1/2 à 7 microgrammes par 24 heures dans les urines.

En cas de déshydratation ou de restriction sodique, ce chiffre s'élève et dépasse 10 microgrammes par 24 heures dans les urines.

D) Chez les cirrhotiques, et d'une manière plus générale, chez tous les sujets oedémateux, il est absolument nécessaire de se placer toujours dans les mêmes conditions d'apport de sel et d'eau. On remarque alors que, placés dans les mêmes conditions normales d'hydratation et d'apport de sel, les cirrhotiques ont une Aldostéronurie plus importante que les sujets normaux. Le taux dépasse alors 10 microgrammes par litre et peut atteindre le chiffre de 80 à 100 microgrammes par 24 heures.

Ainsi Romani et Albeaux Fernet ont retrouvé cette hyperaldostéronurie dans sept cas d'oedèmes.

Vésin, Jacquier, Baulieu et Cattan trouvent une hyperaldostéronurie 3 fois sur 4 chez leurs cirrhotiques oedémateux.

Walff obtient également des chiffres élevés surtout si les malades sont soumis au régime sans sel ou à des ponctions d'ascite répétées, et constate une corrélation entre l'élévation du taux d'Aldostéronurie et l'abaissement du sodium urinaire.

Veyrat, Mullet, Duchert et Riendel constatent une hyperaldostéronurie chaque fois que la natriurie est basse.

Pour Blach, il semble que la restriction sodique sévère soit responsable de l'hyperaldostéronurie.

Quand on veut suivre le taux de l'Aldostéronurie au cours d'un traitement, il est absolument nécessaire de dresser un bilan hydrosodique très précis des apports et des éliminations si l'on veut interpréter correctement les résultats.

Enfin, il est bon de signaler que les dosages sont délicats et soumis à des erreurs non négligeables.

Toutes ces conditions rendent difficiles de tels dosages en pratique médicale. Ils ne sont d'ailleurs pas indispensables

pour juger de l'action des anti-aldostérones que l'on peut très bien apprécier par la clinique, les courbes de diurèse sodique et hydrique.

Ainsi donc la rétention rénale d'eau et de sel serait imputable pour une grande partie à un excès de production d'aldostérone - Les recherches de substances neutralisant l'action de l'aldostérone ont conduit à la découverte des Spirolactones (aldactone).

II - MODE D'ACTION DES SPIROLACTONES

A) Les premiers produits découverts pour lutter contre l'hyperaldostéronisme furent des inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone et des minéralo corticoïdes.

Ces produits, appelés "Adrénostatiques" tels que les amphemones et le SU 4885, agissent au niveau de la surrénale en empêchant la formation de corticostéroïdes. - Ils sont difficiles à manier et inutilisables en clinique.

B) Les Spirolactones agissent tout différemment. Ils n'empêchent pas la synthèse des corticoïdes. Singer l'a prouvé par des dosages humoraux dans le sang de la veine surrénale du rat - il a vu l'aldostéronémie varier selon les apports sodiques même si l'animal a reçu de la Spirolactone.

Ce sont des inhibiteurs périphériques des corticoïdes. Leur formule chimique les apparente beaucoup aux corticoïdes dont ils ont le même noyau Cyclo-Pentano-Phenanthrenique. Ils entrent en jeu dans les mêmes réactions chimiques au niveau des organes effecteurs bloquant ces mêmes réactions.

Cliniquement, leur action se traduit par :
- une augmentation de l'élimination du sodium et de l'eau
- une diminution de l'élimination du potassium.

C) Les Spirolactones n'agissent qu'en présence d'Aldostérone ou d'autres stéroïdes possédant le pouvoir de rétention sodée.

Ainsi elles agissent sur le sujet normal soumis à la restriction sodique car il existe alors un hyperaldostéronisme, alors qu'elles sont inefficaces si le régime est hypersalé.

Cependant, VESIN et ses Collaborateurs, dans une publication récente, rapportent plusieurs observations d'oedèmes où l'action diurétique de la drogue a été manifeste alors qu'il n'existait pas d'hyperaldostéronisme.

III - LIEU D'ACTION DES SPIROLACTONES

Les spirolactones agissent à la périphérie.

Les auteurs s'accordent à penser que le point d'impact est le tubule rénal, mais les opinions divergent pour préciser le segment intéressé.

A) La partie distale du néphron constitue certainement le lieu d'action privilégié des Spirolactones.

VANDER et ses collaborateurs ont prouvé expérimentalement que l'efficacité du produit dépend en grande partie de l'apport sodique au tube distal. Cette notion ne manque pas d'intérêt pour comprendre une partie des échecs et les avantages de l'association avec les diurétiques sulfamidés qui agissent au niveau du tube proximal amenant ainsi du matériel pour que l'Aldactone puisse exercer son action.

B) La partie proximale du néphron est sans doute intéressée également.

Les travaux de BARTTER tendent à prouver que chez les cirrhotiques une réabsorption massive de sodium se fait au niveau du tube proximal sous l'influence d'un hyperaldostéronisme.

C) Certains auteurs pensent que le champ d'action des Spirolactones est plus étendu

VESIN, frappé par la fréquence de diarrhée et d'hypersudation lors des traitements par l'Aldactone, pense à une action au niveau de l'intestin et des glandes sudoripares.

RICHARD a observé dans la salive une augmentation du taux de sodium.

Lors des traitements par la Spirolactone, STREETEN et HENLEY pensent à un lieu d'action sur le tissu musculaire et nerveux, NEWMAN à une action sur le coeur.

LIDDLE a mis en évidence une modification de la répartition des électrolytes de part et d'autre de la membrane des hématies.

D) Ainsi le champ d'action de l'Aldactone se trouve très élargi.

D'une manière plus générale, on a remarqué une possibilité d'action au niveau de la membrane cellulaire.

III - LA TECHNIQUE DU TRAITEMENT PAR L'ALDACTONE ET LES RESULTATS THERAPEUTIQUES

I - La posologie de l'Aldactone

En principe, elle est fonction en premier lieu de l'im-

portance de la sécrétion surrénalienne d'Aldostérone.

Les dosages d'Aldostérone étant difficiles à réaliser, on peut l'apprécier sur les caractères de la diurèse et l'importance de la réabsorption tubulaire du sodium.

L'étude de ces éléments d'appréciation étant délicate, la conduite du traitement peut être réalisée pratiquement de la manière suivante :

Le malade reçoit pendant cinq jours une dose massive d'Aldactone (600 mg par jour) en prises fractionnées - Cette dose de départ peut être portée à 800 mg chez les cirrhotiques graves.

Les résultats se jugent sur la courbe de diurèse hydro-sodique et de poids du malade.

En cas de réponse favorable, le traitement est continué à des doses plus modestes de l'ordre de 300 mg.

ALBEAUX-FERNET pense qu'il est préférable de diminuer la posologie dès qu'une réponse diurétique est enregistrée, un effet diurétique trop massif n'étant pas souhaitable chez ces malades à l'équilibre hydroélectrique instable.

De toute façon, il est recommandé de suspendre la médication avant la fin de l'évacuation des oedèmes, l'Aldactone continuant à agir pendant 2 à 3 jours.

En fait, une diurèse trop brutale et trop intense ne doit donc pas être recherchée, sans quoi on risquerait d'accroître l'hyperaldostéronisme avec atténuation des effets thérapeutiques.

Quand aucun effet diurétique n'est obtenu, on peut continuer la dose d'attaque en surveillant de très près le malade.

Ultérieurement se pose le problème du traitement d'entretien - En effet, lors de l'arrêt brutal de l'Aldactone, une reprise des oedèmes est toujours à craindre, nécessitant une nouvelle cure d'Aldactone. C'est pourquoi ALBEAUX FERNET est partisan d'un traitement d'entretien de longue haleine. Celui-ci demande une surveillance stricte du malade, non seulement pour éviter les accidents d'une trop brusque déplétion hydrosodique, mais pour fixer les doses d'Aldactone à administrer ultérieurement. Nous verrons dans la surveillance du traitement comment fixer cette dose d'entretien pour la mesure du taux de réabsorption tubulaire du sodium.

II - Les Thérapeutiques associées

A) L'apport sodique

La restriction de l'apport sodique est indispensable, mais diversement interprétée.

Pour VESIN, il n'est pas nécessaire de recourir au régime désodé strict comportant moins de 500 mg de sodium par 24 h. Il est suffisant de réduire l'apport à 1 g, 1 g 50.

ALBEAUX-FERNET est partisan d'un régime plus strict comportant environ 500 mg de sel par 24 h. Certaines cirrhoses qui ne réagissaient pas à l'Aldactone avec un régime de restriction sodique modérée ont vu leurs oedèmes fondre quelques jours après l'instauration d'un tel régime.

Quant à l'apport potassique, il n'est pas nécessaire d'administrer aux malades en traitement du chlorure de potassium.

B) Les corticoïdespeuvent être employés conjointement à l'Aldactone avec des résultats souvent heureux.

c) Quand il y a résistance à l'Aldactone par défaillance rénale hémodynamique, l'emploi de diurétiques mercuriels ou thiaziques permet d'accroître l'apport sodique distal en diminuant la réabsorption proximale des électrolytes, permettant à l'Aldactone d'agir. Mais dans ce cas il paraît plus indiqué d'accroître le volume circulant et la fonction glomérulaire par des perfusions de solution de Mannitol hypertonique ou plus simplement de soluté glucosé hypertonique.

b) Les ponctions d'ascites évacuatrices seront évitées au maximum. On connaît leur influence néfaste sur l'équilibre hydroélectrique des cirrhoses graves. De plus, elles entraînent un hyperaldostéronisme difficile à traiter. On les réservera aux cas où l'ascite entraîneune gêne fonctionnelle importante.

III - LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Elle a un double but : juger de l'efficacité de l'Aldactone et prévenir les accidents du traitement.

Elle repose sur :
- l'observation régulière de la courbe de poids
- la courbe de diurèse
- les dosages répétés de sodium et de potassium dans les urines.

Quand l'Aldactone agit, l'effet diurétique apparaît soit le premier jour, soit le 2èmeou 3ème jour du début du traitement. Tantôt diurèse sodique et hydrique apparaissent en même temps, tantôt l'une précède l'autre de 48 heures.

Une fois installée, la diurèse obtenue est une diurèse osmotique endogène typique avec proportionnalité entre l'excrétion hydrique et la concentration sodique des urines.

Les dosages fréquents des différents électrolytes sanguins : urée, potassium, sodium.

Le dosage de l'Aldostéronurie qui est délicat, et n'offre pas un intérêt majeur.

- La mesure par le chrome radio actif du volume sanguin total, du volume globulaire et du volume plasmatique.

ALBEAUX FERNET insiste sur l'intérêt de la mesure du taux de réabsorption du sodium (T Na) pour la conduite du traitement. En effet, l'importance des doses requises d'Aldostérone pour s'opposer à une inflation sodique aldostérono-dépendante est fonction en premier lieu de l'importance de la sécrétion surrénalienne d'Aldostérone dont la spirolactone inhibe de manière quantitative et compétitive les effets rénaux. En pratique, nous avons vu que cette action s'exerce surtout sur l'importance des échanges tubulaires distaux entre sodium et potassium. On peut donc apprécier les effets rénaux de l'Aldostérone d'une part sur la diurèse, d'autre part sur l'importance de la réabsorption tubulaire de sodium. C'est là l'intérêt de la mesure du taux de réabsorption tubulaire du sodium.

La rétention presque totale du sodium, telle qu'on la rencontre dans les cirrhoses graves, se traduit par un taux de réabsorption sodique supérieur à 99,99 %, ce qui correspondrait à une sécrétion d'Aldactone journalière supérieure à 1500 µg par 24 h, comme l'ont montré les travaux de ROMANI. L'évaluation de ce taux permet de fixer une posologie optimale de l'Aldactone.

Se basant sur ces mesures, ALBEAUX FERNET et ROMANI ont observé qu'avec une posologie élevée de l'ordre de 600 mg de spirolactone, le T Na s'abaisse à moins de 99 %, soit une chute de 1 % correspondant à une élimination de 200à 400 mEq de sodium; la diurèse obtenue est intense et brutale avec tendance à l'hyponatrémie par fuite trop importante de sel. Avec des doses moindres, on peut seulement abaisser le T Na entre 99,20 et 99,40 %, soit à des valeurs un peu inférieures à celles du sujet normal soumis au régime normo sodique. On maintient entre ces valeurs

la réabsorption sodique en modifiant à la demande les doses de spirolactone . L'assèchement des oedèmes est alors très progressif et on n'observe pas d'accidents hyponatiémiques. De plus, cette technique présente l'intérêt de préserver une part nécessaire de la réabsorption sodique dépendante de l'aldactérone et de ne pas déterminer un état d'insuffisance minéralo-corticoïde.

Les auteurs ont pu ainsi réaliser le contrôle à long terme de l'inflation hydrosodique et la prévention des rechutes et fixer la posologie des traitements d'entretien. Malheureusement, cette technique est difficile à réaliser en l'absence de laboratoires très entraînés à ces problèmes électrolytiques.

Enfin, il est utile d'évaluer les conditions de filtration glomérulaire en mesurant l'azotémie, la clearance de l'urée et celle de la créatine endogène.

IV - LES RESULTATS THERAPEUTIQUES

Depuis les premiers essais cliniques de KOWLESSAR, les publications concernant les résultats thérapeutiques sont nombreuses. Cependant, il est difficile de faire dès maintenant le bilan des vertus du produit pour diverses raisons.

- Les critères d'efficacité retenus par les différents auteurs ne sont pas identiques.
- Beaucoup d'études biologiques et de bilans sont fragmentaires.
- Beaucoup d'observations ne sont pas encore publiées.
- Enfin les statistiques portent le plus souvent sur des chiffres trop petits pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables.

Compte tenu de ces restrictions, l'Aldactone a donné dans l'ensemble des résultats thérapeutiques très intéressants.

Notre but n'est pas d'analyser ici toutes les publications relatives à l'Aldactone. Nous nous bornerons à en citer quelques unes parmi les plus récentes.

P. VESIN et ses Collaborateurs rapportent dans le bulletin mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (N° 76 26-27 1960) 30 cas de cirrhoses éthyliques soignées par les spirolactones, celles-ci avaient résisté aux corticoïdes et à la chlorothiazine.

Chez sept d'entre eux la delta cortisone a été supprimée.

Une action spectaculaire a été obtenue dans vingt trois cas.

Une diurèse sodique modeste sans amélioration clinique a été obtenue dans deux cas.

Les cinq autres malades qui présentaient une atteinte sévère de l'irrigation rénale n'ont pas réagi au traitement.

Le pourcentage de succès est donc de 76,6 %.

GANTT publie des résultats plus décevants. Avec la spirolactone employée isolément, il obtient cinq succès nets sur 12 malades traités et une amélioration de la natriurèse sans chute de poids dans deux cas.

La combinaison avec les corticoïdes et les diurétiques thiaziques amène des résultats beaucoup plus favorables, puisque sur six malades, il n'existe qu'un seul échec.

LES AUTEURS LYONNAIS consacrent aux spirolactones tout un numéro spécial du "Lyon Médical" de 1961.

VACHOW et BASSET y rapportent leur expérience portant sur 26 cas.

- 14 ont évolué favorablement, 11 d'entre eux recevaient en même temps des corticoïdes ou des diurétiques thiaziques.
- 8 n'ont pas réagi au traitement.
- 4 ont présenté des diurèses massives, mais sans modification de l'évolution générale de la maladie. Un d'entre eux est mort d'un coma hépatique au cours même du traitement, les autres ont présenté des débacles diurétiques importantes suivies d'épisodes de somnolence avec myoclonies.

En réunissant les observations de tous les auteurs : VACHON, BASSET, GIRARD, PLANCHU, ETIENNE-MARTIN, MULLER, LEVRAT-FLANDRIN, TOLOT, on arrive aux conclusions suivantes :

- Sur 23 sujets traités par la spirolactone seule, il fut obtenu :

11 bons résultats, soit 50 %
4 résultats médiocres
8 échecs complets.

- L'association avec les corticoïdes donne un pourcentage de bons résultats nettement supérieur aux environs de 70 %.

- L'association avec les diurétiques thiaziques s'est révélée très intéressante, puisqu'on observe sur 44 malades, 37 succès, soit 82 % de succès.

- Lors du dernier congrès d'Evian sur l'Aldactone, BOCQUIER et GUYON rapportent leur expérience concernant 105 cures. Le pourcentage de bons résultats est de 68 %.

- ALBEAUX FERNET, CHABOT et ROMANI, dans la Semaine des Hôpitaux de Paris (4. 10 Juillet 60) étudient en détail 13 malades porteurs de cirrhose hépatique avec ascite et oedème.

Sur les 13 cas, 10 résultats favorables ont été obtenus.

Les 3 échecs sont imputables à un déficit de la fonction rénale avec chute de la filtration glomérulaire.

Ainsi, le pourcentage de bons résultats est diversement interprété suivant les auteurs. Nous n'avons pu, à CAEN, faire le relevé de tous les malades traités, mais la fréquence des échecs nous a semblé importante. C'est ainsi que nous avons rassemblé quatorze observations prises dans deux services de l'Hôpital de CAEN (Service de gastro entéro du Dr Jacques L'HIRONDEL et Service de pneumo-phtysiologie du Dr LEMENAGER) que nous nous proposons d'analyser maintenant.

*
* *

L E S C O M A S H E P A T I Q U E S

1 - OBSERVATIONS

n° 1

n° 2

n° 3

n° 4

2 - COMMENTAIRES

OBSERVATION N° 1

M. DUF... est hospitalisé le 14 Mars 1961 dans le service de Pneumophtysiologie pour une cirrhose ascitique d'étiologie éthylique et une tuberculose pulmonaire.

Le début de la tuberculose se situe en 1946. Depuis, il a fait de nombreux séjours à l'Hôpital de Caen et dans différents sanatoriums.

En 1959 on note une nouvelle poussée avec extension des lésions et présence de bacille de Koch dans les crachats. Les deux sommets sont atteints d'une inflitration dense avec multiples excavations à droite - Grâce au traitement, une amélioration se fait sentir; les recherches de BK sont négatives et le malade rentre chez lui en 1960.

Il rentre le 14 Mars 1961 pour une altération de l'état général avec fièvre et augmentation rapide du volume de l'abdomen.

- Cliniquement, il présente une ascite volumineuse avec circulation collatérale importante et des oedèmes monstrueux.

Le foie déborde de 6 cm le rebord costal inférieur sur la ligne mammelonnaire. Il existe un subictère, et un purpura apparaît sur les membres.

- Les examens de laboratoires montrent une atteinte sévère du parenchyme hépatique.

Test de Floculation
- Mac Legan 42
- Gros 1 cc 5
- Hanger + + +

Taux de Prothrombine 29 %

-Epreuve à la Bromo Sulfone Phtaléine
Rétention après 15 minutes : 34 %
45 minutes : 8,5 %

- Electrophorèse Protides : 57 g 1 l
- Albumine 34 %
- Globulines 1 5 %
2 5 %
Bloc 55 %

- Les électrolytes sanguins ne sont pas modifiés

Urée	0,23 g/l
Sodium	134,7 mEq/l
Potassium	4,6 mEq/l
Ionogramme	285 m 05 M

- La diurèse est effondrée à 750 cm3

-Enfin la recherche des BK et le cliché radiologique confirment la rechute de la tuberculose.

Le malade soumis au régime désodé strict va recevoir, outre un traitement antituberculeux, des comprimés de Medrol, à raison de 4 par jour à dater du 18 Mars 1961.

- La diurèse hydrique augmente, atteignant le chiffre de 1250 cm3, mais l'élimination sodique reste minime, ne dépassant pas 9 mEq par 24 heures.

Le poids reste stationnaire, oedèmes et ascite ne diminuent pas.

- Devant cet échec, on administre de l'Aldactone à la dose de 400 mg par jour pendant 7 jours du 8 au 15 Avril.

- Dès le 2ème jour du traitement, la diurèse hydrique atteint 1700 cm3, puis se maintient à 2000 cm3 pendant une dizaine de jours.

- Parallèlement, la Natriurèse augmente jusqu'à 99 mEq par 24 heures, le13-4-61, date de l'arrêt de la drogue.

- Le poids passe de 63 Kgs à 59 Kgs, les oedèmes et l'ascite commencent à diminuer.

- On n'observe pas de modifications majeures des électrolytes sanguins, la Kaliémie restant à la limite supérieure de la normale, 5,5 mEq.

- Mais deux jours après l'arrêt de l'Aldactone, une aggravation apparaît : torpeur, subictère, odeur fade de l'haleine évoquant, en l'absence d'un dosage de l'amoniémie, un coma hépatique, car surviennent des hématémèses et des hémorragies intestinales.

- Il n'y a aucun signe d'insuffisance rénale : la diurèse reste normale à 1800 ml; la natriurie est à 140 mEq par 24 h. L'ionogramme est superposable à celui de l'entrée, l'urée est à 0,35 g/l. - La mort survient dans cet état comateux, le 22/4/61

- En résumé, bonne action de l'Aldactone sur la diurèse, mais survenue, au décours du traitement, d'un coma hépatique mortel.

OBSERVATION N° 2

M. PRIN... est soigné pour une cirrhose éthylique depuis 1958.

En Juillet 1959, il a fait une première hématémèse suivie d'un coma hépatique transitoire. Une ascite s'est alors constituée, traitée avec succès par les corticoïdes.

Le 30 Décembre 1960, une nouvelle hémorragie digestive de moyenne abondance se produit, suivie par l'apparition rapide d'une ascite. Un traitement par le régime désodé et la Delta Cortisone est entrepris à domicile sans aucun résultat sur la diurèse qui est effondrée à 500cm3. Un subictère apparaît et le malade accepte l'hospitalisation le 20 Décembre 1960.

- A son entrée à la clinique, il présente :

- Une ascite énorme avec circulation collatérale
- Des oedèmes importants remontant jusqu'aux lombes; la paroi abdominale est elle-même intéressée ainsi que le dos des mains.
- Le foie est impossible à délimiter tant la paroi est tendue.
- Les bases pulmonaires respirent mal.
- L'ictère est net, les urines rares réduites à 500 cm3 par 24 h, foncées.
- Un purpura est apparu sur les jambes et de volumineux hématomes se constituent à la moindre ponction veineuse.

Les examens biologiques montrent des perturbations graves des fonctions hépatiques.

Mac Legan	48
Gros	1 cc
Hanger	+ + +

Taux de Prothrombine 26 % avec allongement du temps de coagulation de 40 %.

Electrophorèse

Protides totaux		58 g °/oo
Albumine		18 %
Globuline	α 1	4 %
	α 2	7 %
Bloc	β γ	71 %

Par contre, l'ionogramme n'est pas perturbé, l'urée est à 0,30 g/l, il n'y a ni albuminurie, ni cylindrurie.

- Du 20 au 26 Décembre, le malade va recevoir 600 mg d'Aldactone tous les jours en association avec 20 mg de Delta Cortisone.

Mais la diurèse reste inférieure à 500 cm3.

Une diarrhée fait son apparition. Devant l'abondance de l'ascite et la gêne respiratoire, on est obligé de pratiquer deux ponctions. Parallèlement, un état de confusion mentale apparaît avec phases d'excitation, petit délire, tremblement des extrémités. Les hémorragies sous-cutanées deviennent très importantes, l'ictère est foncé, une petite hématémèse survient le 23 Décembre.

Malgré l'Arginine, le Soludécadron, la Néomycine, le malade sombre dans le coma et le 26 Décembre, 6 jours après son entrée, il quitte le service à l'agonie.

On n'a pas observé de troubles électrolytiques.

L'urée est à 0,40 g le jour de la sortie et l'ionogramme est le suivant :

Protides	60 g/l
Sodium	122,3
Potassium	5,1 mEq/l

*
* *

OBSERVATION N° 3

Mme MONT..., âgée de 45 ans, entre dans le service le 26 Janvier 1962, 15 jours après une hématémèse à l'issue de laquelle se sont installés : ictère, ascite, oedèmes et état stuporeux.

Il s'agit, semble-t-il, d'une première poussée et la malade n'a reçu aucun traitement avant son hospitalisation.

L'examen à l'entrée révèle un état sévère.

La malade est dans un état de torpeur intense, entrecoupé de phases d'agitation.

L'ictère est net, les urines brun acajou.

Les oedèmes sont monstrueux.

L'abdomen est énorme, distendu par une volumineuse ascite, la circulation collatérale est nette, l'ombilic déplissé.

Le foie ne peut être délimité, tant la paroi est distendue.

Un purpura ecchymotique important recouvre les membres.

Les reflexes ostéo-tendineux ont disparu aux membres inférieurs.

L'intoxication éthylique est manifeste.

Les examens biologiques montrent une atteinte sévère des fonctions hépatiques.

- La diurèse hydrique est effondrée à 500 cm3
- Le taux de prothrombine est à 39 %, facteur de fâcheux pronostic.
- Les tests de floculation sont gravement perturbés

Mac Lagan	48
Gros	1 cc 1
Hanger	+ + + +

- L'ionogramme du 29/1/62 n'est pas perturbé.

Urée	0,34 g/l
Protides	82 g/l
Sodium	136,9 mEq/l
Potassium	5 mEq/l
Ionogramme	290 mO 5m

- En résumé, il s'agit d'une cirrhose éthylique décompensée grave avec ascite, oedèmes, ictère et torpeur.

Pendant 6 jours, du 27 Janvier au 1er Février 1962, la malade reçoit tous les jours :

- 30 mg de Delta Cortisone
- Régime désodé
- Bipénicilline streptomycine : 1 million 1 g
- Ficarmone 120
- Vitamine KI : 40 mg intra-musculaire
- Bromure et Chloral intra-veineux, en raison de l'agitation.

Aucune amélioration clinique n'estintervenue et le 31 Janvier survient une hématémèse abondante entraînant une anémie intense à 2.000.000 de globules rouges par mm3.

L'abondance de l'ascite oblige à une ponction évacuatrice de 1 l le 2 Février 62.

- On adjoint au traitement
  des transfusions sanguines
  18 g d'Arginine
  de la Néomycine par la bouche.

Aucune amélioration n'est obtenue, on tente un traitement par l'Aldactone.

- L'Aldactone est donnée pendant 9 jours, du 2 au 9 Février, à raison de 600 mg, associé à 30 mg par jour de Delta Cortisone.

On note une légère augmentation de la diurèse, malheureusement trop minime, variant de 750 à 1000 cm3, insuffisante pour amener une amélioration clinique.

Une nouvelle hématémèse survenue le jour de l'arrêt de l'Aldactone précipite la malade dans un coma dont elle ne sortira pas, en même temps que la diurèse s'effondre à 250 cm3.

La mort survient dans un tableau de coma hépatique avec hémorragies digestives le 23/2/62, malgré la mise en place de la sonde à ballonnet.

Au cours de l'évolution, on ne note pas de modifications majeures du taux des électrolytes.

Un dernier ionogramme datant de la veille du décès montre :

Urée	0,50 g/l
Protides	59 g/l
Sodium	121,7 mEq/l
Potassium	5,64 mEq/l

En résumé, il s'agit d'une cirrhose éthylique ayant résisté à tout traitement, en particulier à l'Aldactrone qui n'a pas modifié, semble-t-il, l'évolution fatale.

*
* *

OBSERVATION N° 4

M. THO..., 63 ans, pêcheur, est soigné pour une cirrhose éthylique hypertrophique avec ascite.

La première hospitalisation date de Novembre à Décembre 60 Il s'agit alors de la première poussée ascitique qui réagit très bien au traitement suivant :

- Régime désodé,
- Delta Cortisone.

A sa sortie, l'ascite et les oedèmes ont complètement disparu, la diurèse atteint 2 litres par 24 heures.

Une nouvelle poussée ascitique, malgré la continuation du régime désodé et de la delta cortisone à domicile, oblige à une nouvelle hospitalisation de Mars à Mai 61.

On adjoint à la delta cortisone de la Chlorethiazide. La diurèse hydrique varie entre 1500 et 2000 cm3, mais le traitement reste sans action sur l'ascite et les oedèmes obligeant à des petites ponctions répétées de 2 litres tous les 3 jours. En effet l'élimination sodée quotidienne ne dépasse pas 20 mg. Après un mois et demi de cette thérapeutique inefficace, le malade reçoit pendant 9 jours 600 mg de Spirolactone en même temps que l'on arrête le diurilix. Aucune crise diurétique ne survient. Le malade quitte le service sur sa demande, gardant toujours une ascite non négligeable avec oedèmes.

Chez lui, le malade continue à recevoir 30 mg de delta cortisone par jour. L'augmentation de l'ascite et l'aggravation de l'état général nécessitent à nouveau son entrée à l'hôpital.

A l'entrée à l'Hôpital le 8 Juin 1961, le tableau est celui d'une véritable anasarque avec état de dénutrition très marqué et purpura important des membres.

Le bilan biologique est le suivant :

Taux de prothrombine : 50 %

Tests de Floculation

(Mac Lagan 31
(
(Gros 1,5 cc
(
(Hanger + + + +

Epreuve à la Bromo Sulfone Phtaléine

Retention après 15 minutes 85 %
45 minutes 70 %

L'ionogramme à l'entrée indique les résultats suivants :

Urée	0,61
Sodium	2,70 g/l
Potassium	280
Protides	61,5 g
	117,3 mEq
	7,1 mEq

- Dès son entrée le malade reçoit 40 mg de Delta cortisone et 400 mg d'Aldactone. Cette drogue sera donnée pendant 5 jours seulement.

Le résultat immédiat est l'installation d'une oligurie de moins de 750 cm3 avec une élimination sodée urinaire de 0,07 gramme par 24 h, soit 3,1 mEq.

La distension abdominale nous oblige à faire 5 petites ponctions répétées en 20 jours.

Parallèlement à l'absence de diurèse, s'installe un état d'encéphalopathie porto cave avec somnolence, petit délire, tremblements associés à de l'ictère et du purpura.

Les examens biologiques montrent des désordres électrolytiques relativement mineurs, alors que le malade est dans le coma.

Urée	0,40 g/l	
Sodium	2,50 g/l	108,6 mEq
Potassium	235 mg/l	5,9 mEq
Iono	236 mo5M	

Quinze jours après la fin de l'Aldactone, survient une grande hémorragie digestive et le malade quitte l'hôpital moribond le 26 Juin 1961.

- En résumé, chez ce malade dont la cirrhose évoluait depuis longtemps, une première cure d'Aldactone est restée sans action. - Une nouvelle cure s'est soldée par un échec. Mais le médicament ne semble pas avoir d'action aggravante et le malade est mort d'insuffisance hépatique terminale.

*
* *

L E S C O M A S H E P A T I Q U E S

Clinique	N° 1 DUF	N° 2 PRIN	N° 3 MONT	N° 4 THO
	1ère poussée subictère purpura tuberculose évolutive	3ème poussée ant d'héma témèse subictère net Purpura	1èrepoussée Hematémèse ictère purpura	3ème poussée une cure d'Aldactone antérieure subictère purpura
Taux de Prothrombine	20 %	26 %	39 %	50 %
Tests de floculation Mac Lagan Gros Hanger	 42 1 cc 1 + + +	 48 1 cc + + +	 48 1 cc + + + +	 31 1 cc 5 + + + +
Urée sanguine Avant traitemt Après traitemt	 0,23 0,35	 0,30 0,40	 0,34 0,50	 0,61 0,40
Doses d'Aldactones	400 mg 7j.	600 mg 6 j.	600 mg 9 j.	400 mg 5 j.
Effet diurétique de l'Aldactone	Bon:2500 cl p. 24 h Na urinaire 99 mEq/24 h.	Nul	Insignifiant	Oligurie
Ponction d'ascite	Non	3 ponct.	2 ponct.	5 ponct.
Date de la mort	2 j. après arrêt de l'aldactone	A 7 jours du traitement	13 jours après l'arrêt	15 jours après l'arrêt
Circonstances de la mort	Hematémèse Coma hépatique	Coma hépatique petite hématémèse	Hémorragie digestive Coma	Hémorragies digestives

LES COMAS HEPATIQUES

C O M M E N T A I R E S

Ces quatre observations concernent des cirrhoses arrivées au dernier degré de leur évolution.

- Deux de celles-ci (n° 2 et n° 4) avaient déjà eu deux poussées ascitiques, soignées par la Delta cortisone et l'Aldactone (observation n° 4) avec des succès variables assez bons dans la deuxième observation, médiocres dans l'observation n° 4 malgré l'Aldactone.

- Deux ont présenté dans leurs antécédents immédiats ou lointains des hémorragies digestives (n° 2 et n° 4).

- Toutes présentaient un ictère peu net dans deux cas (1 et 4) plus marqué dans les deux autres, ainsi que des hémorragies cutanées.

Le syndrome ascito-oedémateux était toujours très marqué, mais ce qui dominait le tableau clinique, c'est la sévérité de l'atteinte des fonctions hépatiques. Chez toutes, le taux de prothrombine est inférieur à 50 % et les tests de floculation gravement perturbés. Mac Lagan supérieur à 30 unités (Densité optique du sérum examiné au photomètre de UBY). Test de Gros inférieur à 1 cc 5 (volume de réactif de Gros nécessaire pour floculer 1 cc du sérum du malade). Réaction de Hanger +.

- L'électrophorèse pratiquée dans deux de nos observations a révélé chaque fois des perturbations sévères :

Protides totaux à 57 g et 58 g
Bloc 71 et 55 %

- Tous ces malades ont été soumis au régime désodé strict et ont reçu comme thérapeutique de l'Aldactone à des doses

variant de 400 à 600 mg par jour pendant une période allant de 3 à 9 jours :

400 mg pendant 7 jours dans l'observation n° 1
600 mg - 6 jours - - n° 2
600 mg - 9 jours - - n° 3
400 mg - 5 jours - - n° 4

Chaque fois, le malade a reçu conjointement des corticoïdes: Médrol dans l'observation n° 1, Delta cortisone dans les trois autres.

Le décès est survenu au cours du traitement dans un cas, deux jours après dans un autre cas, au cours des quinze jours qui ont suivi dans les deux autres observations.

Le tableau était alors celui d'un coma évoquant par ses caractères un coma hépatique avec hémorragies digestives.

Dans aucun cas il n'a été observé de modifications importantes du taux de l'urée et du potassium sanguin. L'urée n'a jamais dépassé 0,50 g/l la veille ou le jour du décès.

Par contre, nous avons observé dans les trois dernières observations des chiffres anormalement bas de sodium sanguin : 122 mEq/l, 121,7 mEq/l et même 108 mEq/l dans la dernière observation.

La spirolactone n'a entraîné de crise diurétique que chez le premier de nos malades. Cette action n'a pas été trop brutale puisque en 24 h le malade élimine 2000 cm3 d'urine et 99 mEq de Sodium. La Natriémie chez ce malade s'est maintenue à 134,7 mEq/l.

Il est permis de penser que cette déplétion hydrosodique, quoique modérée, a pu jouer un rôle adjuvant dans la défaillance

hépatique terminale de cette cirrhose grave. En fait, ceci n'est qu'une hypothèse soulevée également par VESIN à propos d'un malade similaire.

- Dans les trois autres observations, aucun effet diurétique n'a été obtenu. Ce fait mérite d'être signalé. En effet, nous pensons que la survenue du coma hépatique et la prescription de l'Aldactone n'ont entre eux que des rapports de coïncidence. On pourrait attribuer le coma aux désordres électrolytiques provoqués par l'action déplétive trop brutale d'un diurétique trop actif, ce qui n'est pas le cas. Ainsi, dans l'observation n° 4 où l'hyponatriémie a été la plus manifeste, la diurèse déclenchée par l'Aldactone n'a pas dépassé 750 cm3 et le sodium éliminé n'a été que de 3,1 mEq. Par contre, ce malade comme les trois autres a dû subir, en raison d'une gêne respiratoire importante, des ponctions d'ascite. Celles-ci ont entraîné une fuite sodique brutale pouvant expliquer l'hyponatriémie. On sait les dangers de tels actes chez les cirrhotiques graves qui ont un équilibre électrolytique très précaire.

Notre impression reste qu'avec ou sans spirolactone, ces malades seraient morts dans les mêmes délais, en raison de la sévérité de l'atteinte des fonctions hépatiques dont témoignent chez tous les hémorragies cutanées, le subictère, les tests de floculation et le taux de prothrombine profondément perturbés.

Ainsi l'état anatomique et fonctionnel du foie reste la condition déterminante essentielle des bons effets du traitement des cirrhoses par les Spirolactones.

*
* *

L E S D E S H Y D R A T A T I O N S A I G U E S

OBSERVATIONS

N° 5

N° 6

N° 7

N° 8

LES COMMENTAIRES

L E S D E S H Y D R A T A T I O N S A I G U E S

OBSERVATIONS

N° 5

N° 6

N° 7

N° 8

LES COMMENTAIRES

LES DESHYDRATATIONS AIGUES

OBSERVATION N° 5 - M. HU... Amédée

Ce malade de 51 ans, mécanicien, a déjà été soigné en 1955 dans le service de gastro entérologie pour une cirrhose éthylique ascitique. Le régime désodé avait asséché rapidement l'ascite.

1 - Il rentre dans le service le 25 Janvier 1962 pour un ictère et une ascite énorme apparue une huitaine de jours avant, succédant à un court épisode diarrhéique sans hémorragie digestive apparente.

A l'examen

L'ictère est franc, les urines rares très pigmentées, l'ascite est considérable, la peau de l'abdomen est très distendue, luisante, l'ombilic déplissé, la circulation collatérale très développée.

- Les jambes sont déformées par un oedème remontant jusqu'aux cuisses.

- Le foie n'est pas perçu.

Les examens de laboratoire confirment le diagnostic de cirrhose grave.

conjuguée 3 mg/l
libre 10,8 mg/l

Taux de prothrombine : 62 %

Test de Floculation

Mac Lagan 27
Gros 1 cc
Hanger + + + +

Electrophorèse des Protides

Protides totaux 64 g/l

Albumine 32 %

Globuline α 1 2 %
α 2 7 %
β 9 %
γ 50 %

Transaminases S G P T : 23 unités.

Le traitement entrepris est le suivant :

Extrait de foie lyophylisé
Pénicilline
Vitaminothérapie B1 - B6
Delta cortisone 30 mg, puis 20 mg par jour après la première semaine.

La diurèse après être restée stationnaire à 500 cm3 pendant les 5 premiers jours du traitement s'élève progressivement pour atteindre le chiffre journalier de 2 l 5, même 3 l.

La Natriurèse atteint 185 mEq par 24 h.

La courbe du poids témoigne de la fonte des oedèmes.

Le 25 Janvier 92 Kgs
Le 16 Février 80 Kgs.

2 - Mais l'ascite reste encore abondante et on décide de parfaire le traitement par une cure d'Aldactone en association avec le traitement cortisonique. Le malade reçoit pendant 7 jours, du 16 au 23 Février, 800 mg d'Aldactone journalière. La diurèse dépasse les 3 l, l'élimination du sodium atteint 240 mEq par 24 h, le malade perd encore trois kilos en six jours, mais il demande à repartir pour des raisons pécuniaires.

On lui conseille de continuer un traitement comportant 10 mg de Delta cortisone tous les jours et pendant 3 jours, tous les 10 jours 400 mg d'Aldactone.

En fait, le malade prend un comprimé de Delta cortisone tous les jours et 200 mg d'Aldactone tous les 2 jours.

3 - 15 jours après sa sortie, assez brusquement surviennent des troubles de la conscience : obnubilation, torpeur, propos incohérents et le malade rentre à nouveau le 13/3/62 dans un état subcomateux.

A l'examen le malade paraît amigri, il a encore perdu 8 kilos depuis sa sortie et ne pèse plus que 72 Kgs. La langue est rôtie, la peau sèche. L'ascite a pratiquement disparu, l'abdomen est couvert de vergetures.

L'ionogramme montre :

Urée	1,17 g/l	
Na	3 g/l	130 mEq/l
K	230 mg/l	5,7 mEq/l

La diurèse est de 2 l et le malade élimine 4,65 g d'urée et 50 mEq de Na par 24 h.

L'arrêt de l'Aldactone, la réhydratation et la réanimation

entraînent une amélioration rapide.

Progressivement, l'urée sanguine va diminuer (0,73 g/l le 22/3/62, 0,56 le 28/3/62).

Ultérieurement, le malade recevra à nouveau de l'Aldactone pendant 3 jours, les 29, 30 et 31 sans que l'on observe de nouveaux troubles, bien que cette drogue provoque une diurèse de 5 litres.

Il semble que les accidents psychiques présentés par ce malade étaient en rapport avec la déshydratation massive qui a entraîné un syndrome d'hyperazotémie.

*
* *

OBSERVATION N° 6

M. JOV..., 54 ans, entrepreneur de maçonnerie, présente une cirrhose alcoolique hypertrophique ascitique.

1 - En Janvier 1962, il entre en clinique pour un coma hépatique avec grande déshydratation, état de choc, anémie intense, survenu après une hémorragie digestive (melena les jours précédents). En peu de jours, la situation s'améliore spectaculairement grâce aux corticoïdes intra-veineux, aux solutions de sérum glucosé et à l'Arginine. - Une ascite apparaît et le malade repart chez lui avec un traitement par la Delta cortisone par voie buccale au bout d'une huitaine de jours d'hospitalisation.

2 - La delta cortisone déclenche une diurèse modérée mais insuffisante et la persistance d'une légère ascite et d'oedèmes des membres inférieurs fait conseiller une thérapeutique par l'Aldactone.

Le malade reçoit pendant six jours consécutifs à dater du 12/4/62, 600 mg d'Aldactone journaliers.

L'action sur la diurèse est remarquable : celle-ci avoisine 3 litres et la chute de poids est rapide : du 14/4/62 au 24/4/62 le malade va perdre 13 kilos.

Le 21/4/62, dernier jour de la prise d'Aldactone, apparition d'un grand tremblement intentionnel.

Le 22/4/62, des troubles de la conscience s'installent : idéaction lente, somnolence qui va aller en s'aggravant jusqu'à l'entrée du malade en clinique le 22/4/62.

3 - Le malade entre en clinique dans un coma vigil

Il existe un Flapping Tremor, un Babinski bilatéral.

L'abdomen est souple flasque, l'ascite a disparu, il n'y a plus d'oedèmes jambiers.

Surtout, la déshydratation est intense : peau sèche gardant le pli sur l'abdomen, langue rôtie, yeux creux.

La tension artérielle se maintient à 12/9.

L'électroencéphalogramme, fait en urgence, montre des ondes lentes à front raide monomorphes.

Les examens biologiques confirment la déshydratation.

Hématocrite à 56 %

Volume globulaire 1660 ml
- plasmatique 19,94 ml
- sanguin total 3654 ml.
(volumes sanguins mesurés par la méthode au Cr radioactif).

Numération globulaire : 5 millions d'hématies
8500 leucocytes
90 % de polynucléaires

L'ionogramme est perturbé

Sodium 3 g/l 130,4 mEq/l
Potassium 245 mg/l 6,2 mEq/l
Iono 280 m 05 m
Urée 0,52 g/l
Protides 85 g/l

On institue immédiatement un traitement comportant 2 l de sérum glucosé , avec 8 g de chlorure de Na, 20 g d'Arginine.

Antibiotiques : Pénicilline - Streptomycine.

L'amélioration se fait sentir dès le lendemain, où le malade est nettement plus conscient.

La diurèse qui était effondrée augmente:

à 1000 ml le 2ème jour
1500 ml les 2 jours suivants
2250 ml le 5ème jour, date de sortie.

Biologiquement, l'amélioration est rapide et un ionogramme pratiqué le 28/4/62, date de sortie, montre

Sodium 3 g/l, soit 130,4 mEq
Potassium 195 mg/l, soit 5 mEq
Urée 0,30 g/l
Iono 285 mOs

Le malade quitte le service le 28/4/62 complètement transformé. L'état général est satisfaisant. La diurèse dépasse 2 l, il n'y a plus d'oedèmes et le malade élimine par 24 h 20 g 45 d'urée, 5 g 78 de chlorure, 2, 1 g de K.

On conseille :

- un régime déchloruré,
- la prise régulière de 10 mg de Delta cortisone journellement et de 3 comprimés d'Aldactone deux fois par semaine en arrêtant cette thérapeutique au moindre signe alarmant.

*
* *

OBSERVATION N° 7

M. LET... Louis est âgé de 62 ans lors de son hospitalisation en Avril 61. Il avait été hospitalisé un an auparavant dans le service de neurologie pour y subir une cure de désintoxication. A cette époque, des tests hépatiques profondément perturbés avaient contre indiqué la cure.

Quand il entre le 19 Avril 1961, il présente depuis 10 jours de la diarrhée et une augmentation progressive du volume de l'abdomen avec apparition d'oedèmes jambiers.

- Le tableau clinique est celui d'une cirrhose avec petit foie et ascite de moyenne abondance. La péritonéoscopie confirme le diagnostic de cirrhose de Laennec, en montrant un foie typiquement cirrhotique avec petits nodules.

- Les examens de laboratoires montrent une perturbation importante des fonctions hépatiques.

Test de Floculation	Mac Lagan	76
	Gros	1 cc 5
	Hanger	+ + + +
Taux de prothrombine		34 %

Electrophorèse des protides :

Protides totaux		69 g/l
Albumine		24 %
Globulines	α 1	3 %
	α 2	6 %
Bloc	β γ	67 %

Quant à la diurèse, elle est d'environ 750 cm3

Les électrolytes sanguins sont normaux.

Le malade est soumis au repos et au régime désodé strict.

Ce seul traitement agit d'une manière spectaculaire. La diurèse passe à 2000 cm3, les oedèmes et l'ascite diminuent rapidement, la Natriurèse reste basse à 76 mEq/24 h. Le poids du malade passe de 63 kilos le 18 Avril 61 à 53 kilos le 23 Avril

Une lame d'ascite persistant et la diurèse ayant tendance à diminuer, le malade reçoit de la Delta cortisone à dater du 13 Mai. La diurèse augmente à nouveau, la lame d'ascite disparaît, l'état général est entièrement satisfaisant.

On se croit alors autorisé à élargir le régime du malade auquel on donne une ration quotidienne de 2 g de sel.

La rechute de l'ascite est alors évidente. En quelques jours le poids remonte à 56 Kgs.

L'Aldactone est alors introduite le 3 Juin 1962 à la dose de 400 mg pendant 8 jours.

Par ailleurs on maintient le même régime et la delta cortisone.

Les résultats sont spectaculaires : le 2ème jour la diurèse aqueuse est de 2 l, le 4ème jour de 4 litres. Quant à la diurèse sodique, elle atteint 515 mEq par 24 h le 4ème jour.

Mais dès le huitième jour du traitement, un état d'obnubilation marquée apparaît avec asthénie intense. Ses yeux sont creux, les traits tirés, la langue sèche : c'est le tableau d'une grande déshydratation extra cellulaire. Le poids est abaissé à 50 Kgs, la diurèse s'effondre.

Les électrolytes sanguins sont perturbés. Voici les chiffres du 12/6/62, date de l'arrêt de l'Aldactone :

Urée :	0,68 g/l	
Sodium :	2,80 g/l	121,7 mEq
Potassium :	220 mg	5,5 mEq
Ionogramme :	261,5 M o5 M	

Avec l'arrêt de la spirolactone, la réhydratation et la réanimation, les troubles s'arrangent rapidement, la diurèse reprend et le malade quitte le service complètement asséché le 22 Juin.

A la sortie, l'ascite a complètement disparu, la diurèse aqueuse est de 2 l, le poids reste à 51 kgs, les troubles électrolytiques sont corrigés comme en témoignent les derniers dosages (Sodium à 141,4 mEq Iono 255,5 m 05). Malheureusement les tests hépatiques restent très perturbés en particulier le taux de prothrombine à 30 %.

Chez lui, le malade recevra de la spirolactone à dose moindre (300 mg 3 jours par semaine) sans incidents jusqu'à ce que survienne une grande hémorragie qui entraîne rapidement le décès du malade le 28 Septembre 1961.

*
* *

OBSERVATION N° 8 - M. PUP...

M. PUP... âgé de 62 ans entre le 14 Avril 1961 à l'hôpital pour une altération rapide de l'état général avec anorexie, asthénie très marquée et diarrhée. Des examens radiologiques de l'estomac et du colon pratiqués en ville se sont révélés normaux. En fait, l'impression clinique est celle d'une cirrhose hypertrophique d'étiologie éthylique. Le foie est énorme, débordant de 7 cm le rebord costal inférieur sur la ligne mammelonnaire. Ce terrain est celui d'un éthylique avéré, tremblant et se plaignant de crampes nocturnes dans les mollets.

- L'examen radiologique des poumons fait découvrir l'existence d'une opacité sus hilaire droite non homogène évoquant une bacillose pulmonaire. Celle-ci est confirmée par l'analyse de crachats révélant des bacilles de Koch à l'examen direct.

-Dans les jours qui suivent l'hospitalisation, on note une augmentation rapide du volume de l'abdomen avec oedèmes importants et oligurie à 350 cm3. L'ascite est confirmée par ponction.

-Les examens biologiques confirment l'atteinte hépatique. Si les tests de floculation sont peu perturbés, la rétention de B S P est de 50 % après 15 minutes, 21 % après 45 minutes.

Le taux de prothrombine est à 50 %

L'ionogramme est le suivant :

Urée 0,28
Sodium 130,4 mEq/l
Ionogramme 278
Protides 70 g/l
Potassium 5,1 mEq/l

- La diurèse est effondrée à 250 cm3 et les urines ne contiennent que des traces de sodium.

- Le malade est soumis au régime désodé strict. Le traitement comprend outre une antibiothérapie spécifique, les extraits hépatiques et de la vitamine K injectable, 4 comprimés de Médrol par jour.

Malgré la cure de Médrol, aucun effet diurétique n'est obtenu. L'oligurie reste importante (500 ml) et la natriurie très basse (2,7 mEq). La Natriémie baisse à 126 mEq/l, puis remonte à 134 mEq/l et le potassium sanguin s'abaisse à 3,7 mEq.

Devant cet échec, un traitement par l'Aldactone est entrepris le 3 Mai. Le malade va recevoir 600 mg de la drogue tous les jours pendant 15 jours, puis 400 mg les quinze autres jours. Le reste du traitement n'est pas modifié.

a) L'effet diurétique est d'abord spectaculaire. C'est d'abord la diurèse sodique qui augmente. Ainsi le 3ème jour du traitement le sodium urinaire s'élève à 84,7 mEq par litre, le 8 à 174 mEq. La diurèse hydrique s'installe 48 heures après, atteignant 1500 cm3. Dès lors, elle va osciller entre 1000 et 1500 cm3, atteignant même le 16 Avril 1750 cm3. Quant à la diurèse sodique, elle va se maintenir entre 80 et 100 mEq par 24 heures.

La Natriémie reste basse, se maintenant à 130 mEq jusqu'au 16 Mai, elle s'abaisse à 128 mEq le 18 Mai.

Le potassium sanguin au contraire tend à augmenter. Ainsi l'hypokaliémie initiale se corrige et la kaliémie atteint 5,8 mEq le 18 Mai.

L'urée sanguine n'est pas modifiée.

b) A dater du 18 Mai, un fléchissement très net de la diurèse apparaît malgré la prolongation de la cure d'Aldactone.

En deux jours, la diurèse revient à 750 puis 500 cm3 en même temps que la natriurie baisse progressivement à 60 mEq par litre le 19, 40 mEq le 21.

Dès lors, la diurèse hydrique oscille entre 500 et 750 cm3. La Natriurie reste encore quelques jours à 30 mEq, puis chute brusquement à moins de 3 mEq par litre.

En même temps s'installent une torpeur, des céphalées, des nausées et des vomissements, puis un collapsus terminal évocateur d'un état d'hypotomie plasmotique avec hyperhydratation cellulaire.

Il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale. L'urée reste toujours au voisinage de 0,35 g/l. Le potassium ne dépasse pas 5,9 mEq. Par contre, la natriémie est très basse tout au long de cette période atteignant 121 mEq la veille de la mort qui survient le 12 Juin 1961, 10 jours après l'arrêt de l'Aldactone, malgré les tentatives de perfusions de solution hypertonique salée les six derniers jours.

*
* *

C O M M E N T A I R E S

Les accidents de déshydratation concernent les cirrhoses graves où dominait le syndrome oedémato ascitique.

- Trois de nos malades en étaient à leur première poussée, un seul avait déjà été soigné avec succès par le simple régime lors d'une décompensation précédente (N° 5)

- Tous ont reçu des corticoïdes et c'est devant la persistance de l'ascite que nous avons été amené à prescrire les spirolactones.

- L'atteinte des fonctions hépatiques, quoique sévère, nous a semblé moins marquée que dans les observations précédentes.

- Un seul de nos malades a eu dans le passé une hémorragie digestive (n° 6).

- Un seul présente de l'ictère lors de son hospitalisation.

- Dans l'ensemble, les tests hépatiques sont moins sévèrement perturbés.

Ainsi, le taux de prothrombine dépasse 50 %, sauf chez le malade n° 7 om il est abaissé à 36 %.

- L'hypoprotidémie est moins marquée, voire absente (64 g, 69 g, 70 g par litre).

- Tous ces malades ont reçu un régime désodé plus ou moins strict.

- - Les doses d'Aldactone administrées ont été dans l'ensemble fortes.

600 mg	pendant	6 jours	n° 5
800 mg	-	7 jours, puis 200 mg 1 jour sur 2	n° 6
600 mg	-	8 jours	n° 7
600 mg	-	15 jours, puis 400 mg 15 jours	n° 8

Deux de nos malades n'ont pu être suivis régulièrement.

Il n'a jamais été pratiqué de ponction évacuatrice d'ascite.

L'action diurétique de la drogue s'est révélée manifeste. La diurèse hydrique a atteint 3 l dans l'observation n° 5, 3 l dans le n° 6, 3 l dans le n° 7, 1 l 5 dans le n° 8.

La diurèse sodique a également été remarquable respectivement à 240, 515, 110 mEq par 24 h. (Non mesurée dans le n° 6).

L'accident est survenu en pleine cure d'Aldactone pour deux de nos malades (5 et 7) deux jours après l'arrêt pour le n° 6 et 8 jours après pour le n° 8.

- Cliniquement, dans toutes les observations, les troubles ont pris l'aspect d'un coma hépatique tel qu'on pourrait le voir survenir dans certains cas d'hypovolémie avec diurilix. Ce qui nous a frappé, c'est la déshydratation sévère de ces malades.

Sur le plan biologique, nous avons fait les constatations suivantes :

- Dans l'observation n° 5 il a été observé un syndrome d'hyperazotémie à 1,17 g/l d'hyperkaliémie et hyponatriémie modérée qui a regressé vite.

- Dans l'observation n° 6, l'azotémie est moins marquée (0,52 g/l) l'hyponatriémie et l'hyperkaliémie très nette.

La chute de la masse sanguine a été vérifiée dans le cas par une mesure au C4 radioactif.

- Dans l'observation n° 7 on note surtout une hyponatriémie à 121,7 mEq.

- Dans l'observation n° 8, l'hyperkaliémie est modérée, l'urée normale, mais la natriurie est effondrée à 121 mEq/l.

Les troubles ont rapidement regressé avec la réhydratation, sauf dans le dernier cas.

- L'étude de ces accidents nous a amené aux constatations suivantes :

A - Les accidents sont à mettre non pas tellement sur le compte de l'Aldactone, mais sur celui de sa mauvaise utilisation.

1) Trois de ces malades étaient soumis au régime désodé strict comportant moins de 500 mg de sodium par 24 h. Ce régime désodé strict est fortement déconseillé par VESIN et CATTAN qui le considèrent comme dangereux. ALBEAUX FERNET par contre préfère un régime moins strict et une surveillance très rigoureuse de l'effet diurétique avec mesure de taux de réabsorption tubulaire rénale du sodium.

2) Deux de nos malades (6 et 7) soignés à domicile n'ont pu être surveillés étroitement du point de vue biologique.

3) Surtout les doses d'Aldactone ont été le plus souvent massives et le traitement n'a pas été interrompu alors que la diurèse hydrosodique é tait importante. Il senble préférable que

l'action diurétique soit plus douce. A l'avenir nous nous sommes toujours méfiés d'une diurèse trop brutale et nous avons arrêté la spirolactone avant la disparition complète de l'ascite. VESIN et ses Collaborateurs insistent sur la nécessité d'un arrêt suffisamment précoce du traitement et se montrent d'autant plus prudents que l'action diurétique est plus spectaculaire. Il serait préférable, quand la diurèse est massive, d'assécher les malades par plusieurs cures séparées par un intervalle d'une dizaine de jours au moins. ALBEAUX FERNET conseille de diminuer la dose de spirolactone dès qu'un effet diurétique est obtenu et de chercher à établir une posologie d'entretien par la mesure du taux de réabsorption tubulaire du sodium, ce qui aurait l'avantage d'éviter les récidives.

Nous pouvons résumer les précautions à prendre pour éviter ces accidents de déshydratation.

1) Se méfier d'un régime désodé trop strict
2) Arrêter précocement le traitement
3) Proscrire les traitements associés qui provoquent la déplétion hydrosodique : ponctions diurétiques mercurielles.
4) Exercer une surveillance rigoureuse du malade par des dosages électrolytiques fréquents et se méfier d'une hyponatriémie.

B - Biologiquement, on retrouve toujours un ou plusieurs éléments du syndrome suivant :

- Hypotonie plasmotique
- Azotémie
- Hyperkaliémie
- Hyponatriémie

Même en l'absence d'accidents, cette tendance à l'hyponatriémie et à l'hyperkaliémie se rencontre fréquemment chez les cirrhotiques traités par l'Aldactone. La drogue entraîne

en effet une fuite du sodium et une rétention de potassium. La perte sodique est généralement plus importante que la perte d'eau du fait que l'inhibition de la réabsorption sodique par les spirolactones s'effectue en un point du tubule rénal relativement imperméable à l'eau. Il s'ensuit une hyponatriémie par dilution des liquides extra-cellulaire, dilution venant aggraver la tendance habituelle de certains cirrhotiques à réaliser cette complication métabolique lorsque les conditions de filtration rénale sont défectueuses. Il est possible en outre que la drogue ait des effets au niveau de la membrane cellulaire aboutissant à un remaniement de la distribution des électrolyte de chaque côté de la membrane.

C - Les désordres surviennent rapidement et régressent souvent avec une réhydratation simple.

Chez un seul de nos malades, le traitement est resté sans résultat. Chez lui, l'effet diurétique n'avait pas été brutal et l'accident n'est survenu que dix jours après l'arrêt de l'Aldactone. L'expression biologique majeure fut une hyponatriémie importante.

Nous pensons que nous avons eu affaire à un malade particulièrement fragile qui avait déjà une tendance à l'hyponatriémie avant le traitement. L'échec de la thérapeutique nous semble imputable plus à la gravité de l'altération des fonctions hépatiques qu'à l'importance de la déshydratation. La drogue n'a fait que favoriser l'apparition de troubles métaboliques qui étaient imminents avant tout traitement.

*
* *

L E S I N S U F F I S A N C E S R E N A L E S

LES OBSERVATIONS

N° 9
N° 10
N° 11
N° 12
N° 13
N° 14

LES COMMENTAIRES

1 - Les circonstances d'apparition

2 - La traduction clinique

3 - La physiopathogénie

1) La diminution de l'irrigation rénale

2) La diminution du volume circulant

3) Rôle de l'Aldactone

A - L'action diurétique de la drogue a été nette (2 obs.)

B - L'Aldactone est restée sans action sur la diurèse.

OBSERVATION N° 9

M. DES... Maurice, 41 ans, entre à l'hôpital le 26/7/62 pour une cirrhose ascitique.

- Une première poussée ascito oedémateuse datant d'environ un an a été jugulée à domicile par la Delta cortisone et le régime sans sel. Depuis, le malade a reçu de la delta cortisone, mais une nouvelle poussée est apparue résistant aux corticoïdes et au diurilix.

- A son entrée à l'hôpital le tableau est celui d'une cirrhose ascitique d'origine éthylique.

- Les oedèmes sont monstrueux; déformant les jambes, ils remontent jusqu'aux lombes. On les retrouve sur la paroi abdominale et le dos des mains.

- L'abdomen est distendu par une ascite énorme avec circulation collatérale importante.

- Le foie est volumineux, dur, difficile à palper sous la paroi tendue et oedémateuse, son bord inférieur déborde de 5 cm le rebord rectal inférieur sur la ligne mammelonnaire.

- Il existe un léger subictère.

Le bilan biologique est le suivant :

Tests hépatiques Mac Lagan 15
Gros 1,5 cc
Hanger +

Bilirubine libre 5 mg
conjuguée néant

Transaminases S G P T : 21 unités

Electrophorèse : Protides 56 g
Alb. 36 %
Globulines
α 1 9 %
α 2 14 %
β 17 %
γ 24 %

Taux de prothrombine 80 %

Quant à l'ionogramme, il n'est pas perturbé.

- Urée 0,19 g/l
- Sodium 3 g/l 130,4 mEq/l
- Potassium 175 mg/l 4,7 mEq/l

La diurèse est effondrée à 750 cm3 et le malade pèse 74 Kgs.

- Un essai de traitement par la Delta cortisone et le régime désodé strict se solde par un échec.

- On décide alors d'essayer l'Aldactone : à dater du 7 Août 62, le malade va recevoir 600 mg d'Aldactone 3 jours par semaine (il y aura en tout 3 cures) en association avec la Delta cortisone.

Les résultats immédiats sont spectaculaires : la diurèse hydrique atteint 2000 ml dès le premier jour, 3000 le deuxième, 4000 le troisième jour.

Elle va se maintenir élevée jusqu'au 25 Septembre, oscillant entre 4 l les jours de prise d'Aldactone, et 2,5 l dans l'intervalle des cures.

La diurèse sodique dépasse toujours 130 mEq/24 h et atteint même 286 mEq. - Les oedèmes fondent, le poids passe de 74 Kgs à 48 Kgs 500. - L'ascite disparaît et le malade est autorisé à quitter l'hôpital complètement asséché le 4 Septembre.

Il urine alors 1,5 litre par 24 h et 15 mEq U de sodium. On conseille de continuer à domicile un traitement par la delta cortisone seule (5 mg par jour).

- Mais quelques jours après la sortie, la diurèse s'effondre, une obnubilation de plus en plus marquée apparaît, l'alimentation devient impossible, des vomissements font leur apparition. Le malade reçoit chez lui quelques perfusions de sérum glucosé qui n'entraînent aucune amélioration.

Il est hospitalisé le 20 Septembre, 15 jours après sa sortie et 25 jours après la dernière cure d'Aldactone.

L'état est alarmant : malade comateux avec respiration de Cheynes Stockes, soubresauts musculaires, déshydratation avec langue sèche, muguet buccal, anurie depuis 2 jours.

L'ionogramme est le suivant :

-Urée 1,88 g/l
- Sodium 2,70 g/l 117,3 mEq/l
- Potassium 245 mg/l 6,28 mEq/l
-Protides 56 g
- Iono 254 n0 5 M

Un collapsus irréductible apparaît et le malade quitte le service moribond le lendemain de l'entrée.

OBSERVATION N° 10

M. LE... André, 60 ans, entre à l'Hôpital en Janvier 1960 pour une altération de l'état général, de la diarrhée et une anorexie tenace. Les antécédents sont chargés : pleurésie tuberculeuse en 1955, néningite tuberculeuse en 1956, ictère dont l'étiologie n'est pas précisée en 1957.

- Le foie est gros et dur et dans les jours qui suivent son hospitalisation, une ascite avec oedèmes des membres inférieurs se constitue. L'intoxication éthylique est manifeste et le diagnostic de cirrhose hypertrophique décompensée ne fait pas de doute.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte hépatique.

Test de Floculation	Mac Lagan	34
	Gros	1,1 cc
	Hanger	+ + + +
Taux de prothrombine		40 %
Electrophorèse :	Protides totaux	62 g °/oo
	Albumine	18 %
	Globulines α 1	4 %
	α 2	7 %
	$\beta + \gamma$	71 %

A.G = 0,21

Cette première poussée réagit très bien à la delta cortisone et au régime désodé. En même temps, on découvre unepleurésie tuberculeuse avec atteinte parenchymateuse et bacilles de Koch dans les crachats qui motive une mutation dans le service de pneumophtysiologie.

Il quitte l'hôpital en Avril 60. Son ascite a complètement disparu, sa tuberculose est stabilisée. Chez lui, le malade continue un traitement antituberculeux.

- Une rechute de l'ascite en Septembre est soignée à domicile, par les corticoïdes et les salidiurétiques auxquels on ajoute d'une manière désordonnée et sans contrôle biologique de la Spirolactone. - Le résultat est satisfaisant.

- Une nouvelle hospitalisation est motivée le 30 Mars 1962 par une réapparition de l'ascite qui est énorme avec oedèmes des membres inférieurs et oligurie (environ 700 cm3 par 24 heures). Il n'existe pas de désordres électrolytiques, en particulier l'urée est à 0,26 g/l.- Quant aux tests hépatiques, ils restent sensiblement superposables à ce qu'ils étaient lors de la première hospitalisation.

- Le malade va alors recevoir 400 mg d'Aldactone tous les jours pendant 6 jours à dater du 1er Avril, associés à 30 mg de Delta cortisone.

- Aucune action diurétique n'est observée, la diurèse aqueuse reste inférieure à 1000 cm3 par 24 heures et l'élimination sodique urinaire de 0,50 g par 24 heures.

- A dater du 12 Avril, la diurèse chute encore et on voit s'installer progressivement un état de torpeur de plus en plus marquée avec respiration type Cheynes Stockes et soubresauts musculaires très évocateurs de coma urémique. La diurèse est effondrée à 250 cc, des troubles électrolytiques apparaissent comme en témoignent les chiffres suivants :

Urée sanguine 0,92 g/l le 13/4/62
1,26 g/l le 15/4/62
1,52 g/l le 17/4/62

Sodium sanguin 2,80 g/l soit 121,7 mEq/l le 13/4
même valeur le 17/4/62

Potassium 235 mg soit 5,9 mEq/l le 13/4/62
205 mg 5,2 17/4/62

Hématocrite 39 %
Ionogramme 265 m05 M
Urée urinaire : 4,10 g/l soit 0,082 g/24 h.

La mort survient le 17 Avril 1962 alors que le malade est en anurie complète depuis 2 jours. L'Aldactone est alors arrêtée depuis 11 jours.

En résumé, il s'agit d'une troisième poussée d'ascite chez laquelle l'Aldactone n'a entraîné aucune diurèse et où l'on a vu apparaître une anurie au décours du traitement.

*
* *

OBSERVATION N° 11

M. JAF... âgé de 54 ans, est admis le 20 Février 1961 à l'hôpital pour une volumineuse ascite d'apparition récente avec gros troubles de l'état général.

Les oedèmes sont importants, la diurèse effondrée à moins de 500 cm3 et il existe un subictère des conjonctives.

Le foie est hypertrophié, dur, débordant de 6 cm sur la ligne mammelonnaire le rebord costal inférieur.

- L'intoxication éthylique est importante et le diagnostic de cirrhose hypertrophique éthylique ne fait pas de doute.

- La radiographie pulmonaire systématique fait déceler une tuberculose pulmonaire excavée du sommet droit en pleine évolution, comme en témoignent une vitesse de sédimentation verticale et la présence de BK à l'examen direct dans les crachats.

- Les examens biologiques confirment la gravité de l'atteinte hépatique.

Taux de prothrombine 42 %

Test de floculation Mac Lagan 24
Gros 1,5 cc
Hanger + +

Epreuve à la B.S.P.
Rétention après 15 minutes 45 %
après 45 minutes 25 %

L'ionogramme ne montre pas de perturbations majeures

Urée	0,28 g/l
Sodium	142 mEq/l
Potassium	4,8 mEq/l
Protides	62 g/l

- Dans les urines, on n'observe ni albumine ni cylindres.

Il s'agit donc d'une ascite cirrhotique d'étiologie éthylique associée à une bacillose pulmonaire évolutive.

- Le malade recevra le traitement suivant :

Régime désodé
Delta cortisone : 6 comprimés par jour.

- Conjointement, un traitement antibiotique spécifique contre la tuberculose.

- Aucun résultat probant n'est enregistré. La diurèse oscille toujours entre 300 et 500 ml.

- Cet échec invite à essayer l'Aldactone qui est administrée à la dose de 200 mg par jour pendant 10 jour à dater du 27 Février 61 en association avec ladelta-cortisone.

Un résultat spectaculaire est tout d'abord obtenu. Le 2ème jour, la diurèse atteint 2300 ml et la natriurie par 24 h 182 mEq. Mais avant même la fin de la cure, le 6 Mars 1961, soit 7 jours après le début de celle-ci, on assiste à une brusque chute de la diurèse et une augmentation de l'ascite telle qu'elle nous oblige à pratiquer quelques ponctions de 1,5 l environ.

- Apparaissent alors des vomissements avec douleurs épigastriques et une tendance au collapsus. La diurèse est effondrée à moins de 200 ml. Peu à peu, le malade sombre dans l'inconscience avec respiration de Cheynes Stockes et la mort survient le 20 Mars 1961 dans un tableau de coma urémique avec anurie.

- Le dernier bilan avant le décès montre une urée sanguine à 1,25 g/l.

Un potassium à 6,6 mEq/l
Un sodium sanguin à 138 mEq/l

La concentration uréique urinaire est à 7,56 g °/$_{oo}$ au lieu de 25 g °/$_{oo}$ quelques jours avant.

- Les urines contiennent en abondance de l'albumine, des cylindres, des polynucléaires.

*
* *

OBSERVATION N° 12

M. L... 47 ans, a déjà été soigné trois fois dans le service quand il rentre à nouveau le 11 Septembre 1961.

Il s'agit d'une cirrhose éthylique hypertrophique dont voici l'histoire :

Première poussée ascitique en Janvier 60 rapidement jugulée par le régime désodé et la delta cortisone.

Deuxième poussée en Juillet 60, l'amélioration est beaucoup plus lente mais réalisée gâce à l'association de diurilix et de delta cortisone. - A la sortie en Septembre, le malade est asséché, la diurèse hydrique avoisine 2 litres mais l'élimination urinaire sodique reste basse (1,5 g par 24 h).

- A son entrée le 11 Septembre 1961, il présente :

  - Un état de dénutrition important
  - Une ascite monstrueuse avec circulation collatérale très importante, oedèmes volumineux des membres inférieurs.
  - Un subictère conjonctival.
  - Les urines sont rares (environ 500 cm3 par 24 h).

- Les examens complémentaires confirment la gravité du pronostic.

V 5 35 mm la 1ère heure 61 mm la seconde

Test de floculation Mac Lagan 42
Gros 1,2 cc
Hanger + + + +

Taux de prothrombine 49 %

Electrophorèse des Protides :
Protides totaux 73,5 g/l
Albumine 26 %
Globulines
α 1 5 %
α 2 8 %
β 13 %
γ 48 %

- Urés sanguine 0,32 g/l
  Sodium sanguin 3,30 g/l soit 143,4 mEq/l
  Potassium sanguin 245 mg/l soit 5,2 mEq/l

- Le traitement comprendra :

  - Un régime désodé strict
  - 30 mg de delta cortisone journaliers

- des ponctions répétées d'ascite : 1,5 l tous les deux jours.

- Le résultat est décevant : les oedèmes persistent, l'ascite ne se tarit pas, la diurèse hydrique ne dépasse pas 500 cm3.

Cependant une augmentation de la diurèse se manifeste le 28 Septembre. Pendant 8 jours le volume d'urine éliminé dépasse 1 l par 24 heures, mais cette action est transitoire et la diurèse se maintient à dater du 4 Octobre à environ 750 cm3 par 24 heures.

- Les électrolytes sanguins restent inchangés.
  L'urée est à 0,38 g/ 24 heures.

- <u>L'Aldactone est introduite le 10 Octobre</u>. - Le malade reçoit 300 mg d'Aldactone les 10, 11, 12 Octobre et les 16,17, 18 Octobre. La delta cortisone est maintenue.

La première cure n'amène aucune modification de la diurèse qui reste toujours à 750 cm3.

Par contre le 17 Octobre, la diurèse s'effondre brusquement à moins de 250 cm3. La situation ne s'améliore pas avec l'arrêt de la drogue, l'urémie s'élève rapidement et le malade s'enfonce dans le coma. La 21 Octobre, veille du décès, l'ionogramme est le suivant :

Urée	3,40 g/l	
Protides	54,5 g/l	
Sodium	2,70 g/l	soit 117,3 mEq/l
Potassium	300 g	6,5 mEq
Iono	257 Mosm	

L'urée urinaire reste assez élevée. (11 g °/$_{oo}$)

*
* *

OBSERVATION N° 13

M. V... Georges, 58 ans, entre à l'Hôpital le 11 Septembre 1961 pour une diarrhée avec altération sévère de l'état général. Rien de notable n'est à signaler dans les antécédents.

L'examen révèle une ascite de grande abondance avec circulation collatérale thoraco-abdominale marquée. Le foie est énorme, d'une dureté pierreuse, son bord inférieur très net déborde de 5 cm sur la ligne mammelonnaire le rebord inférieur des fausses côtes. Le malade est cachectique, les conjonctives sont subictériques, le dos des mains parsemé de purpura. Il existe un oedème discret des membres inférieurs.

L'intoxication éthylique ne fait pas de doute.

- Le bilan biologique d'entrée est le suivant :

Test de floculation Mac Lagan 7
Gros 3 cc
Hanger +

Epreuve de la Bromo sulfone phtaléine
Rétention après 15 minutes 53 %
après 45 minutes 21 %

Taux de prothrombine 37 %

L'electrophorèse révèle des protides normaux.

L'ionogramme est le suivant :

Urée 0,28 g/l
Protides 70 g/l
Sodium 3 g/l 130,4 mEq/l
Potassium 5 mEq/l

Quant à la diurèse, elle oscille entre 750 cc et 1000 cm3 et les urines ne contiennent que des traces de sodium.

En résumé, il s'agit de cirrhose hypertrophique alcoolique avec ascite (1ère poussée) s'accompagnant d'une altération sévère des fonctions hépatiques tels qu'en témoignent : le taux de prothrombine, l'épreuve à la B S P, l'absence d'élimination urinaire de sodium.

Pendant deux mois l'association de Delta cortisone et de Chlorothiazide ne va entraîner aucune amélioration. Certes, la diurèse atteindra souvent 2 l, mais l'élévation sodique reste infime, atteignant tout au plus 0,17 g soit 6 mEq par 24 heures. L'ascite et les oedèmes augmentant encore nous obligent à pratiquer de petites ponctions répétées d'ascite.

- Un traitement par l'Aldactone est entrepris le 6 Novembre, date à partir de laquelle le malade reçoit 300 mg d'Aldactone 3 jours par semaine. La drogue est administrée d'abord seule, puis en association avec la Delta cortisone à dater du 9 Décembre. On observe de petits clochers diurétiques à 2 l, mais l'ascite persiste obligeant à des ponctions.

Le 20 Décembre un état d'obnubilation avec confusion mentale, trémulation, idées délirantes, survient sans que l'on observe de troubles électrolytiques puisque l'ionogramme reste inchangé (Urée 0,32 g/l, Sodium 2,80 g/l, Potassium 180 mg/l). L'Aldactone est alors supprimée. Cet état s'améliore grâce à quelques perfusions d'Arginine.

- Devant l'énormité de l'ascite, on tente un nouvel essai de l'Aldactone à la dose de 500 mg par jour à dater du 8 Janvier 62, pendant 7 jours consécutifs, toujours en association avec la Delta cortisone.

L'action est nulle sur la diurèse qui reste inférieure à 1 litre avec un chiffre de sodium urinaire variant entre 0,42 et 2 g par 24 heures.

- Devant l'énormité de l'ascite, nous sommes amenés à pratiquer plusieurs ponctions de 2 litres environ tous les deux jours.

- De graves désordres électrolytiques s'installent. En particulier, le taux de potassium atteint des valeurs alarmantes : 7,1 mEq le 15/1/62, 7,6 mEq le 18/1/62. En même temps l'urée sanguine augmente : 0,59 g/l le 15/1/62, 0,64 le 16/1/62, 0,96 le 19/1/62.

Grâce à des perfusions de sérum glucosé hypertonique, on arrive à lutter contre l'hyperkaliémie puisque le potassium sanguin est à 240 mg soit 6 mEq le 20/1/62.

- Mais le malade s'aggrave, la diurèse ne dépasse pas 500 ml; une urémie apparaît et la mort survient dans un tableau où s'associent les signes d'anurie et d'encéphalopathie porto cave. Les oedèmes et l'ascite sont alors monstrueux.

La veille de la mort, le bilan est le suivant :

Urée 1,40 g/l
Amoniémie 0,55 mg/l
Potassium sanguin 210 mg soit 6 mEq
Taux de prothrombine 20 %.

La mort survient 15 jours après l'arrêt de la Spirolactone. L'urée urinaire est de 6 g pour 1000 la veille du décès.

OBSERVATION N° 14

Mme ROU... Jacqueline entre à la clinique le 29 Mars 1962 pour une cirrhose ascitique post hépatique dont voici l'histoire :

- En Novembre 1960, hépatite rénale avec fièvre et ictère soignée à domicile.

- En Février 1961 poussée ascitique avec ictère. On découvre une hépatomégalie importante. Un traitement par le régime désodé et la delta cortisone amène une régression de l'ascite et des oedèmes, l'ictère s'atténue.

A cette époque, les tests de floculation hépatiques sont normaux. La rétention de B S P après 15 minutes est de 45 % et de 29 % après 45 minutes.

- Une nouvelle poussée ictéro ascitique motive l'hospitalisation en Mars 1962.

A l'examen l'ictère est intense, les urines rares, brun acajou.

L'ascite est énorme, distendant considérablement l'abdomen.

Les oedèmes sont importants.

Le foie est très augmenté de volume, son bord inférieur descend 5 cm en dessous des fausses côtes.

Le bilan biologique est le suivant :

- Bilirubine conjuguée 69 mg °/oo
  libre 71 mg °/oo
  totale 140 mg %

- Test de floculation Mac Lagan 2
  Gros 2,05 cc
  Hanger +

- Taux de prothrombine 61 %

- Electrophorèse Protides totaux 66 g
  Albumine 46 %
  Globulines α 1 3 %
  α 2 10 %
  β 17 %) tendance au
  γ 24 %) bloc

- Cholestérol total 1,86 g/l
- L'urée est à 0,34 g/24 h. Il n'y a ni albuminurie ni cylindrurie.
- Le sodium sanguin est à 3 g ou 730 mEq
- La vitesse de sédimentation est à 37 la première heure, 73 la deuxième.

- La diurèse est effondrée à 500 ml.

La malade va recevoir 30 mg de delta cortisone et 800 mg d'Aldactone pendant 10 jours, à dater du 30 Mars.

On n'observe aucune action sur la diurèse qui oscille entre 500 et 750 cm3 par 24 heures.

L'ictère reste inchangé et l'abondance de l'ascite et la gêne qu'elle occasionne nous obligent à pratiquer 3 ponctions d'ascite de 1500 cm3 chacune.

- A la fin de la cure l'Aldactone, l'ionogramme est le suivant (le 7/4/62)

Urée	0,20 g/	
Protides	63,5 g/l	
Potassium	200 mg/l	5;1 mEq
Sodium	2,90 g/l	126,1 mEq

Ionogramme 269 m05 ml

- La masse sanguine mesurée au Chrome 51 montre des chiffres sensiblement normaux.

Volume sanguin	3722 ml	Nl 3874 ml
Volume globuline	1170 ml	Nl 1455 ml
Volume plasmatique	2552 ml	Nl 2419 ml

- Quelques jours plus tard, la diurèse diminue encore, des troubles de la conscience apparaissent, l'urée sanguine augmente. Le 9/4/62 elle est à 0,37 g. Le 12/4/62 à 1 g. Le 14/4/62 à 1 g 65. La diurèse est nulle, une respiration de Cheynes Stockes apparaît et la malade décède le 19/4/62 dans un tableau d'anurie avec coma urémique.

- Le dernier ionogramme le 18/4/62 montre :

Urée	2,39 g/l	
Protides	65 g/l	
Sodium	2,70 g/l	117,3 mEq/l
Potassium	240 mg	6 mEq

Ionogramme 254 m0s M

- En résumé, il s'agit d'une cirrhose post hépatitique où l'Aldactone ne provoque aucune diurèse et où une anurie apparaît 10 jours après l'arrêt du traitement.

*
* *

	9	10	11	12	13	14
Clinique antécédents	2è pous sée subictère 1è poussée delta cor tisone	3è poussée pleurésie 1è p. delta cor tisone 2è p. aldactone bon résul tat	1è pouss. tubercu lose pulmo naire	4è pouss. Diurilix Delta cortisone	2è pous. Purpura Delta cortisone	2è pouss. cirrhose post-hépa titique Delta cortiso- ne
Test flo culation Mac Lagan	15	34	24	42	7	2
Gros Hanger	1,5 cc ±	1,1 cc + + +	1,5 cc + +	1,2 cc + + + +	3 cc +	2 cc +
Taux pro thrombine	80 %	40 %	42 %	49 %	37 %	61 %
Urée avant traitemt g/l	0,19	0,26	0,28	0,32	0,28	0,34
Diurèse avant Aldactone	750	700	500	750	1000	500
Protides	56 g/l	62	62	73	70	66
Doses d'Aldact.	500 mg 3 jrs 3 cures	400 mg x 6 jrs	200 mg x 10 jrs	300 mg x 3 jrs 2 cures	300mgx3j 500mgx7j	800 mg x 8 jrs
Médica- tions associées	corticoï des	corti coïdes	corti coïdes ponctioms d'ascite	corti coïdes	corti coïdes ponctions d'ascite	corticoï des ponctions d'ascite
Effet diu rétique	2000-4000 130 mEq Na / 24 180 mEq	Nul	2300 182mEq Na	Nul	Nul	Nul
Date de l'accidt	15 j. apr. arrêt	6 j. après arrêt	en plei- ne cure	en plei ne cure	10 jrs après arrêt	10 jrs après arrêt
Urée Potassium Sodium (mEq/l)	1,88 g/l 6,28mEq/l 117,3	1,52 g/l 5,2mEq 121,7	1,25 g/l 6,6 mEq 138	3,40 g/l 6,2mEq 117	1,40 g/l 6 mEq	2,39 g/l 6 mEq/l 117

C O M M E N T A I R E S

I - LES CIRCONSTANCES D'APPARITION

Il s'agissait pour les 5 premiers malades de cirrhoses hypertrophiques d'étiologie éthylique, pour le sixième (obs. n° 14) d'une cirrhose post hépatique.

Dans deux de nos observations nous avions affaire à une première poussée, dans les quatre autres cas, il s'agissait de rechutes, les premières poussées ayant été jugulées avec des corticoïdes associés parfois à des diurétiques thiaziques (obs. n° 12).

- Chez aucun de nos malades, il n'est noté d'hémorragie digestive dans les antécédents.

- Chez tous, le syndrome ascito oedémateux était très marqué: tous avaient une ascite et des oedèmes monstrueux et un effondrement de la diurèse à moins de 750 cm3 à l'entrée à l'hôpital.

- Le taux de prothrombine se maintenait à plus de 40 % sauf pour l'observation n° 13 où il est effondré à 37 %.

- Les tests de floculation hépatiques étaient profondément perturbés dans trois de nos observations (10 - 11 - 12), plus discrètement touchés dans les trois autres.

- L'hypoprotidémie était toujours modérée, même absente, mais l'électrophorèse quand elle a été faite a montré des perturbations importantes dans la répartition des albumines et des globulines avec inversion du rapport A/G.

- En résumé, il s'agissait donc de cirrhoses graves où le syndrome de rétention hydrosodée dominait le tableau clinique.

- Les chiffres d'urée sanguine avant traitement étaient normaux :

0,19 g/l dans l'obs. n° 9
0,32 g/l dans l'obs. n° 11
0,34 g/l dans l'obs. n° 14
0,26 g/l dans l'obs n° 10
0,28 g/l dans l'obs. n° 12

- Dans tous les cas, c'est l'échec définitif des autres thérapeutiques diurétiques qui nous a invité à utiliser l'Aldactone.

- Tous nos malades ont reçu un régime apportant 500 mg de Sodium par 24 heures. Chez tous, l'Aldostérone a été prescrite en association avec les corticoïdes.

Trois de nos malades (11, 13 et 14) ont été fréquemment ponctionnés de leur ascite.

Deux de nos malades avaient déjà été traités par l'Aldactone : M. LE... (n° 10) chez qui la drogue administrée à domicile sous contrôle biologique quatre mois avant son hospitalisation a permis de juguler une poussée ascito-oedémateuse et M. VER... qui n'a pas réagi favorablement au traitement au début de son hospitalisation.

- Les doses de spirolactone utilisée ont été les suivantes :

600 mg 3 jours par semaine dans l'obs. n° 9 (3 cures en tout)
400 mg pendant 6 jours dans l'observation n° 10
200 mg pendant 10 jours dans l'observation n° 11
300 mg 3 fois par semaine dans l'observation n° 12 (2 cures)
500 mg pendant 7 jours dans l'observation n° 13
800 mg pendant 8 jours dans l'observation n° 14

- L'effet diurétique a été

Nul pour les malades n° 10, 12, 13, 14
Marqué pour les deux autres
2300 ml de diurèse 182 mEq de Na pour le n° 11
2000 à 4000 ml - 130 à 180 mEq - n° 9

- L'accident est survenu :
- Au cours du traitement dans deux cas (11 et 12)
- Après un délai variable dans les autres observations
15 jours après l'arrêt du traitement dans l'obs. n° 9
6 jours après l'arrêt du traitement dans l'obs. n° 10
10 jours après l'arrêt du traitement dans l'obs. n° 13
10 jours après l'arrêt du traitement dans l'obs. n° 14

- En résumé, il semble que ces accidents soient particulièrement à redouter

1) lors des cirrhoses anciennes et graves résistant aux autres diurétiques.
2) lorsque l'oligurie est particulièrement marquée avant le début du traitement par les Spirolactones.

II - LA TRADUCTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

L'insuffisance rénale nous a semblé s'installer rapidement en 24 à 48 heures. Rien cliniquement ne la laissait prévoir. Le signe d'alarme en fut l'oligurie. Celle-ci fut particulièrement nette quand une réponse diurétique avait été obtenue comme dans les observations n° 9 et n° 11, où la diurèse a chuté brusquement en 24 heures. Elle s'est rencontrée également chez les autres malades où il a toujours été noté un petit décrochage de la courbe d'urine moins net du fait de l'oligurie préexistante.

- Cliniquement tous nos malades se sont présentés comme des urémiques. Tous avaient des soubresauts musculaires, une dyspnée de type Cheynes-Stockes, un coma de plus en plus profond. Rien

dans l'aspect clinique n'évoquait un coma par hyperamoniémie. Aucun n'a présenté au cours de l'évolution des hémorragies digestives.

Dans deux cas, la mort est survenue dans un tableau de collapsus circulatoire.

Le décès est survenu après une durée de 5 à 15 jours après l'apparition de l'oligurie et des troubles électrolytiques.

- -Biologiquement nous avons observé :

Une urémie élevée mais relativement peu comme le prouvent les derniers dosages avant le décès

n° 9	1,88 g/l
n° 10	1,52 g/l
n° 11	1,25 g/l
n° 12	3,40 g/l
n° 13	1,40 g/l
n° 14	2,39 g/l

- Cette élévation a été le plus souvent assez brutale, coïncidant avec la chute de la diurèse. Auparavant, tous nos malades avaient, nous l'avons vu, une urée sanguine normale.

- Les dosages de l'urée urinaire nous ont montré que celle-ci est loin d'être effondrée puisqu'elle atteint couramment 5, voire 10 g/l la veille de l'anurie complète.

- La Kaliémie est toujours nettement augmentée, atteignant les chiffres suivants :

n° 9	6,28 mEq/l
n° 10	5,2 -
n° 11	6,6 -
n° 12	6,2 -
n° 13	6 -

n° 14 6 mEq/l

- Ces différentes valeurs de l'urée sanguine urinaire et de la Kaliémie, ainsi que l'effondrement de la diurèse différencient cette insuffisance rénale des néphropathies rencontrées chez les cirrhotiques avant tout traitement. Chez ces dernières, la diurèse hydrique est généralement plus importante, l'azotémie plus marquée et la concentration uréique urinaire effondrée.

- Quant à l'hyponatriémie, elle est moins marquée que dans nos syndromes de déshydratation, ne descendant jamais au dessous de 117 mEq/l. Il semble que celle-ci ne soit que contingente au cours de ce syndrome de défaillance rénale. Les chiffres ne diffèrent que peu d'ailleurs de ceux habituellement trouvés chez les cirrhotiques en l'absence de tout accident.

- La mesure des volumes sanguins n'a été faite que dans un cas; il n'a pas été observé de modifications majeures.

III - L'EXPLICATION PATHOGENIQUE - LE ROLE DES SPIROLACTONES

- Le vrai problème soulevé par une insuffisance rénale est celle de son explication physiologique.

1) Le Syndrome de défaillance rénale paraît être dû à une diminution grave de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire comme l'ont montré les mesures de clearances

Il n'y a pas, semble-t-il, de lésions glomérulaires notables comme dans les glomérulo néphrites, mais une diminution de la quantité de substances dissoutes passant dans un nombre normal de néphrons. L'hyperkaliémie souvent très marquée en est la conséquence. En effet, l'arrivée nulle ou très faible de Na du fait de la diminution de l'irrigation rénale diminue ou annule

l'échange ionique entre les ions Na et K dont on connaît l'importance dans la sécrétion tubulaire du potassium. On conçoit dans ce cas que cette hyperkaliémie ne soit pas parallèle à l'urémie mais dépende directement de la filtration glomérulaire. Si on arrive à rétablir cet échange distal Na - K en augmentant la filtration glomérulaire, l'hyperkaliémie peut être en principe jugulée.

2) Cette insuffisance rénale "circulatoire" est dûe à une diminution du volume plasmatique circulant

Dans le cadre de nos observations, la mesure des volumes sanguins effectués chez le malade n° 14 n'a pas révélé de modifications majeures du volume circulant. Ceci paraît paradoxal, mais la mesure portait sur le sang veineux et non sur le sang artériel. Or le volume veineux est accru chez les oedémateux et c'est le volume artériel qu'il faudrait mesurer, d'autant plus qu'on sait que la sécrétion d'Aldostérone est sous la dépendance de la circulation dans l'artère carotide.

3) L'Aldactone peut-elle être tenue responsable de ces accidents?

A - Dans deux de nos observations l'action diurétique de la drogue a été net.

- Dans l'observation n° 9 pendant 15 jours la diurèse a oscillé entre 2000 ml et 4000 ml et l'élimination sodique entre 130 et 180 mEqU. L'accident est survenu quinze jours après l'arrêt de l'Aldactone.

- Dans l'observation n° 11 la diurèse s'est maintenue pendant une dizaine de jours au dessus de 2000 ml et la natriurèse aux environs de 180 mEq. L'oligurie est apparue en pleine cure.

Il semble bien que dans ces deux cas la déplétion hydrosodée induite par la drogue ait entraîné une diminution du volume

plasmatique et du flux rénal, provoquant l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Le rôle nocif du traitement semble alors évident, surtout dans le deuxième cas où l'oligurie est apparue en pleine cure.

- Un fait reste troublant : pourquoi ces malades ont-ils présenté une insuffisance rénale irréversible alors que d'autres chez lesquels la drogue a entraîné une diurèse plus massive et plus brutale ont présenté un syndrome de déshydratation réversible sans insuffisance rénale. Il semble qu'à un certain stade ultime de l'évolution, le cirrhotique grave ne puisse plus corriger la diminution du volume circulant engendré par une diurèse trop importante alors qu'à un stade moins avancé le cirrhotique rétablit rapidement le volume circulant; ainsi à un stade ultime il y aurait un trouble grave de l'homéostasie des liquides circulants.

B - Chez les autres malades, les accidents rénaux sont survenus alors que l'Aldactone est restée strictement sans action sur la diurèse.

- Dans ce cas, nous pensons que le rôle de la Spirolactone peut être formellement exclu.

- Où doit-on rechercher la genèse de ces accidents ?

Tous nos malades étaient soumis au régime désodé leur apportant 500 mg seulement de sodium. On sait que VESIN et ses collaborateurs préconisent un régime plus large.

Deux d'entre eux ont subi des paracentèses fréquentes de leur ascite, favorisant ainsi l'apparition d'une hypovolémie.

Dans les autres cas, nous n'avons pas retrouvé de circonstances étiologiques précises, si ce n'est le régime trop strict.

On peut donc penser qu'il s'agit d'un état terminal des cirrhoses graves indépendant de toute circonstance étiologique.

C'est là qu'intervient l'hypothèse d'un trouble grave de l'homéostasie des liquides circulants sur lequel nous avons insisté.

- Il reste à expliquer pourquoi l'Aldactone n'a pas agi. Ceci est facilement concevable par l'absence d'apport hydrosodique au niveau du tube distal, du fait même de l'absence de flux glomérulaire suffisant. Nous avons cherché dans un cas à augmenter ce flux glomérulaire par des perfusions de sérum glucosé hypertonique, mais nous avons échoué.

EN RESUME

- L'Aldactone semble avoir contribué dans deux cas à la genèse des accidents.

- Dans les autres cas, l'Aldactone peut être innocentée.

- Dans deux cas, les ponctions répétées d'ascite on dû jouer un rôle nocif.

- Dans les deux autres cas, il n'a pas été trouvé d'étiologie précise à ces accidents.

- Dans tous les cas, il s'agissait de cirrhoses arrivées au stade ultime de leur évolution, présentant un trouble grave de l'homéostasie des liquides circulants. Quant à la cause de cette insuffisance rénale, elle est dûe à une diminution de la filtration glomérulaire par mauvaise irrigation, d'où le terme de "Rein circulatoire".

Nous nous devons de noter que l'oligurie inférieure à 750 avant le traitement nous a semblé un élément de fâcheux pronostic.

LES INDICATIONS ET LES CONTRE INDICATIONS DES SPIROLACTONES DANS LE CADRE DES CIRRHOSES

Au terme de cette étude et à la lumière de ces échecs, n nous voudrions essayer de définir clairement les indications et les contre indications des Spirolactones.

L E S I N D I C A T I O N S

I - TOUTES LES CIRRHOSES AYANT RESISTE A LA CORTICOTHERAPIE sont justiciables en principe d'une thérapeutique par les Spirolactones.

En fait,

A - Les cirrhoses qui réagissent le mieux au traitement sont celles qui présentent un hyperaldostéronisme.

Les dosages d'Aldostérone sont difficiles à réaliser couramment. Cependant, on peut apprécier l'hyperaldostéronisme par le dosage du sodium sanguin et urinaire. Ainsi, on admet que 1) Les cirrhoses avec hyperaldostéronisme présentent une natriémie élevée. - Natriurèse basse. Ce sont elles qui réagissent le mieux au traitement comme l'ont rapporté BOCQUIER et GUYON lors d'un récent congrès sur les Spirolactones à EVIAN.

2) Au contraire, les cirrhoses avec natriémie basse et natriurèse élevée réagissent mal au traitement. Chez elles, les accidents thérapeutiques sont particulièrement à redouter.

B - Les conditions de filtration glomérulaire doivent être satisfaisantes.

Les conditions de bon fonctionnement rénal sont en effet primordiales et doivent être estimées avant traitement. Clini-

quement on peut juger du bon fonctionnement rénal par

1) le volume de la diurèse avant traitement. Lorsque celui-ci ne dépasse pas 500 ml, le traitement est voué à l'échec.

2) Le dosage de l'urée sanguine, qui doit être normale.

3) La cléarance de l'urée au coefficient de VAN SLYKE

4) La clearance de la créatine endogène facilement réalisable cliniquement. - Les cirrhoses pour lesquelles sa valeur est supérieure à 60 cc par minute constituent de bonnes indications pour le traitement par les spirolactones.

C - En fait, ce qui semble dominer le pronostic, c'est l'état anatomique et fonctionnel du parenchyme hépatique.

Celui-ci devra être apprécié dans la mesure du possible.

1) L'ancienneté de la cirrhose et le nombre de poussées ascitiques antérieures renseignent déjà sur les chances de succès. Il va de soi qu'une première poussée ascitique est plus accessible au traitement.

2) La présence ou non d'hémorragies digestives dans les antécédents. On doit particulièrement se méfier d'une hémorragie récente où la drogue risque d'entraîner un effondrement de la masse sanguine.

3) L'existence d'un ictère ne semble pas constituer une contre indication. Encore peut-il s'efforcer de trouver l'étiologie de celui-ci et se montrer très prudent dans l'administration de la drogue.

4) Le type de cirrhose. Les cirrhoses hypertrophiques constituent

une bonne indication. Au contraire, les cirrhoses atrophiques, surtout si l'on se trouve en présence d'une deuxième poussée, réagissent le plus souvent défavorablement aux spirolactones tout comme aux autres traitements.

5) Les différents tests biologiques de fonctionnement hépatique apportent des renseignements utiles.

Parmi eux, deux nous ont semblé surtout importants :
- un taux de prothrombine dont l'effondrement constitue un facteur de fâcheux pronostic;
- la protidémie : une hypoprotidémie marquée étant un élément de mauvais augure.

D - En résumé, les cirrhoses avec hyperaldostéronisme où domine le syndrome ascito oedémateux et chez lesquelles le fonctionnement rénal est satisfaisant constituent l'indication majeure de la spirolactone que l'on doit préférer, quand les corticoïdes ont échoué, aux diurétiques thiaziques parce que semble-t-il, elles se montrent plus efficaces.

II - LES CIRRHOSES OU LA CORTICOTHERAPIE EST CONTRE INDIQUEE

- Diabétiques ou états prédiabétiques
- Ulcère de l'estomac, même s'il est relativement ancien.

Connaissant la symptomatologie de ces ulcères chez les cirrhotiques, il est nécessaire de faire une radiographie d'estomac au moindre doute.

- Tuberculose pulmonaire ancienne ou en évolution, à moins que l'on se couvre par une antibiothérapie spécifique.

L E S C O N T R E I N D I C A T I O N S

Elles découlent de ce que nous venons de voir à propos des indications.

Ce sont :

I - Les cirrhoses arrivées au dernier stade de leur évolution et présentant une atteinte hépatique sévère et irréversible. La gravité de cette insuffisance hépatique domine alors le pronostic. Ce sont des malades fragiles où l'administration de la drogue risque d'entraîner des perturbations biologiques électrolytiques irréversibles tout comme les ponctions d'ascite, la diarrhée, les diurétiques, etc... Ils sont incapables de lutter contre toute perturbation même minime de leur volume circulant. Si, malgré tout, on entreprend un traitement par la Spirolactone "parce qu'il faut bien essayer une thérapeutique", les risques de coma hépatique et d'insuffisance rénale sont énormes. La surveillance doit être rigoureuse et si malgré tout une action diurétique est obtenue, elle devra être la plus douce possible. En fait, chez ces malades ictériques ayant eu de nombreuses poussées, des hémorragies digestives présentant un taux de prothrombine et de protides effondrés, une tendance à l'hyponatriémie, le pronostic est désespéré.

II - Les cirrhoses ayant présenté une hémorragie digestive datant de moins d'un mois

Là encore le risque d'un effondrement de la masse sanguine ayant subi une spoliation récente doit inviter à une grande prudence dans la prescription de l'Aldactone. La crainte d'un coma hépatique ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle doit être toujours présente à l'esprit.

De même, les cirrhoses qui présentent une diarrhée avec spoliation d'électrolytes doivent être considérées comme des

contre indications.

III - Les cirrhoses où la diurèse est inférieure à 500 ml présentent des altérations de la filtration et de la dynamique intra rénale qui rendent illusoires et fort dangereuses toutes thérapeutiques par l'Aldactone.

Ces malades ont des troubles de la filtration glomérulaire comme en témoigne la mesure des cléarances glomérulaires.

Rentrent dans ce cadre les cirrhoses qui, même en ayant une oligurie moins marquée, présentent des perturbations de la cléarance de l'urée et de la créatine endogène. Chaque fois que cette dernière est inférieure à 50 cc par minute, toute tentative de traitement est vouée à l'échec ou aux accidents thérapeutiques.

IV - Les cirrhoses présentant une urémie élevée avant le traitement posent le problème de l'indication ou non des spiro lactones.

En principe, une urémie élevée est un facteur de fâcheux pronostic. - Cependant VESIN et CATTAN rapportent deux observations de malades présentant une glomérulo néphrite chronique avec oligurie et urémie élevée associée à une cirrhose ascitique qui ont été améliorées par les spirolactones. Cette amélioration a porté non seulement sur le syndrome ascitique mais aussi sur le syndrome urémique.

- Le tout est de savoir si cette urémie traduit une insuffisance rénale fonctionnelle par déficit circulatoire auquel cas les spirolactones sont formellement contre indiqués.

- Quand l'urémie s'accompagne d'une oligurie très marquée avec natriurèse relativement bien conservée et une tendance à l'hyponatriémie, l'échec de tout traitement est à peu près certain.

C O N C L U S I O N S

I - Nous avons rassemblé quatorze observations d'accidents graves survenus chez des malades cirrhotiques traités par la Spirolactone.

Il s'agit de :

1) Quatre comas hépatiques mortels avec hémorragies digestives.

La spirolactone ne peut être tenue pour responsable de ces accidents, imputables à l'extrême gravité de l'atteinte hépatique qui rendait illusoire tout traitement.

2) Quatre accidents de déshydratation aigüe. La spirolactone, par la déplétion hydrosodique importante qu'elle a entraînée, en est responsable. En fait, ces accidents semblent pouvoir être évités par une surveillance plus stricte du malade et une adaptation de la posologie aux résultats thérapeutiques.

3) Six insuffisances rénales dûes à une grave perturbation de l'irrigation rénale. La drogue a pu contribuer à réaliser ce tableau dans deux cas. Ailleurs, elle ne semble pas responsable des échecs. Ceux-ci sontimputables à l'extrême sévérité de l'atteinte hépatique comme si, à un stade ultime de leur évolution, les cirrhotiques perdaient toute possibilité de maintenir une volémie correcte.

II - Les accidents de déshydratation mis à part, le rôle nocif de l'Aldactone est difficile à définir. - Beaucoup de nos malades seraient probablement morts dans les mêmes délais en l'absence de la drogue. Cependant, la fréquence de ces accidents lors des traitements par l'Aldactone nous a troublés.

III - Ce qui détermine les résultats de l'administration de la drogue, ce sont

1) Les conditions de filtration glomérulaire : une oligurie très marquée étant un élément de pronostic très défavorable.

2) L'état anatomique et fonctionnel du parenchyme hépatique.

Ces deux conditions vont souvent de pair, la première dépendant de la seconde.

IV - Ces accidents incitent à une surveillance rigoureuse des malades.

- Les doses de Spirolactone seront adaptées à chaque cas particulier.

- L'administration de la drogue doit être prudente, les résultats obtenus doux, l'arrêt ou la diminution de la posologie suffisamment précoce et les cures espacées.

V - En respectant ces règles, on peut éviter les états de déshydratation aigüe, mais il est illusoire d'attendre des spirolactones des résultats spectaculaires chez des cirrhotiques moribonds au décours d'une grande hémorragie digestive. Chez eux, l'insuffisance hépatique est telle que toute thérapeutique active conduit invariablement soit au coma hépatique, soit à l'insuffisance rénale.

*
* *

Vu, le Président de Thèse :
Professeur Ch. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D.
Le traitement de la rétention hydrosaline des cirrhoses par les antagonistes de l'Aldostérone.
Société d'Endocrinologie 21 Juin 1961
Année endocrinologique 1961 p. 17

2 - ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J., ROMANI J.D.
Le traitement des cirrhoses ascitiques par les antagonistes de l'Aldostérone (spiralactones). Etude clinique et métabolique de 13 cas traités par la Spirolactone
La Semaine des Hôpitaux, 38ème Année n° 52-53 37-38
4-10 Juillet 1962 p.2207

3 - ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., CHABOT J., DERIBREUX J., GELINET M., ROMANI J.D.
Intérêt des spirolactones, antagonistes spécifiques de L'Aldostérone.
Ann. Endocr. Paris 1961, 13,37

4 - BOULARD C., COSSET H. et TORRE
Azotémie transitoire au cours d'un traitement par l'Aldactone d'une ascite cirrhotique
Soc. Méd. des Hôp. d'Alger, 15 Avril 1961

5 - BRUNET A.
Les Spirolactones dans le traitement des cirrhoses ascitiques. Thèse Lyon n° 133 1961, Emmanuel Vitte éditeur, Lyon.

6 -CACHIN M.
Les ascites cirrhotiques et leur traitement.
Presse Médicale 1959, 67, 1705

7 - CAUVIN
Les Spirolactones - Gazette Médicale de France
1er Janvier 1961

8 - CASEY T.H., SUMMERSKILL W., ORVIS A.L.
Disorders of potassium metabolism in liver diseases
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1028

9 - CELLA J.A., KAGAWA C.M.
Steroïdal lactones
J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 4808

10 - CLOWDIUS B.F., HIGGINS J.A., ROSEWEAR J.W., SUMMERSKILL W.H.S.
Treatment of refractory ascites with a new aldosterone antagonist in patients with cirrhosis
Pro Mayo Clinic, 37, 97-103, 1960

11 - CLOWDIUS B.F., KAGAWA C.M.
Steroïdal lactones
J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 4808

12 - COLSON J.A., SUC J.M., BONHOURE J.P., SCHWAL Y.
Etude clinique et biologique d'un cas de cirrhose traitée par la Spirolactone
Société de Méd., Chir. et Pharmacod. de Toulouse, 25 Avril 1961

13 - COPPAGE W.S., ISLAND D., SMITH M., LIDDLE G.W.
Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chimical inhibition of II-beta-hydroxylation
The Journal of Clinical Investigation 38, 2101, 1959

14 - DULAC J., OUGIER J., DOURY P., WEIL B.
Premiers résultats du traitement par les spirolactones de deux cas de syndrome oedémateux avec hyperaldostéronisme secondaire
Soc. de Méd. Militaire 10, 332, 1960

15 - EDMUNDS C.J.
An aldosterone antagonist and dimetics in the treatment of chronic oedema and ascites
Lancet 71, 23, 509-515, 5th of March 1960

16 - FALOON W.W., TAYLOR F.C., HELLMAN J., OHANESSIAN J.
The effect of sodium and potassium intake upon the natriuretic effect of spirolactones
J. Clin. Invest. 1960 39, 984

17 - FARRELY R.O., HOWIE R.W., NORTH J.D.K.
Utilisation de la spirolactone et de l'hydrochlorothiazide dans le traitement de l'oedème.
British Medical Journal pp. 339-343 30 July 1960

18 - GANTT, DYNIEWICZ
Quelques effets des composés 1 + spirolactones dans le traitement des cirrhoses ascitiques
Clin. Research 7-294, April 1959

19 - GRILLIAT J.P., MARCHAL C., ANTOINE Mme, SAPELIER P., KIFFER B.
Remarques sur l'utilisation des spirolactones dans le traitement des cirrhoses ascitiques
Soc. de Méd. de Nancy, 20 Décembre 1960

20 - HENLEY, STREETEN, POLLARD
Hyperaldosteronism in liver disease. The treatment of refractory ascites by adrenalectomy and by administration of spirolactone
Gastroentérology 385 pp. 681-689 May 1960

21 - HURTER R., NABARRO J.D.N.
Aldosterone metabolism in liver diseases
Acta Endoc. 1960 33 168

22 - JUSTIN-BESANÇON L., LAROCHE C., NENNA A., ETIENNE J.P.
Les Spirolactones - Leur utilisation dans le traitement des oedèmes cardiaques et cirrhotiques (A propos de six observations).
La Semaine des Hôpitaux de Paris, 36ème Année, n° 56, pp. 3083-3097 - 4 Décembre 1960

23 - KAGAWA C.M., CELLA J.H., VAN ARMAN C.G.
Action of new steroïds in blocking effect of aldosterone and desoxycorticosterone on salt
Science 126, 1015, 1957

24 - KAGAWA C.M.
Blocking the renal electrolytes effect of mineralocorticoïds with an orally active steroïdal Spirolactone
Endocrinology 67 - 1 p. 125 - July 1960

25 - KEAR, READ, HASLAM, SHERLOCK
The use of a steroïdal lactone in the treatment of ascites in hepatic cirrhosis
Lancet 1958 11 p. 1084

26 - KLASS A.
Action de l'association Spirolactones et prednisone dans le traitement des oedèmes réfractaires.
Current Therapeutic Research Vol. 2 n° 7 July 1960

27 - KRUCK F., HILD R.
Die Aldosteron-antagonistichen spirolactone
Klinische Woschenschift 38, 19, 962-965 1960 et
39, 4, 178-181 1961

28 - LEVRAT M., BRETTE R., FRANÇOIS B., TISSOT A., MESTRALLET G.
Essais de traitement des ascites cirrhotiques par une spirolactone (à propos de 7 cas)
Soc. Med. Hôpitaux Lyon 1961 - 3 Mars

29 - LABADIE P.
Aldostérone et spirolactone
J. de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest 138 pp.809-818, 6 Juin 1961

30 - LIDDLE G.W.
Recent adnames in the knowledge of the causes of oedema and in diuretic therapy Aldosterone antagonists
Arch. Int. Med. 102 - 908 - 1958

31 - MALLEIN R., BESSET C., OLIVIER L., VACHOW A.
Les modifications de l'aldostérone urinaire et le rôle de l'hyperaldostéronisme dans le syndrome hydropigeneux des cirrhotiques

32 - MANNING R.T.
Practicals problems encountered in patients with severe liver damage receiving spirolactones in
F.C. BARTLER. " The clinical use of aldosteron antagonists". C.C. Thomas éditeur Springfield 1960 p. 127

33 - MORNEX M.R.
L'Aldostérone - Rappel physiologique. Applications physiopathologiques.
La Revue Lyonnaise de Médecine - T. 10 n° 10, 719-726
30 Mai 1961

34 - MORRISON R.J.
The use of aldosterone antagonist in cirrhosis with ascites and oedema
in F.C. BARTTER "The clinical use of aldosteron antagonists" C.C. Thomas éditeur Springfield 1960

35 - MULLER B., EMIN R., BONCAMPAIN J.
Premiers résultats de l'emploi de l'Aldactone dans 15 cas de cirrhoses ascitiques
Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon. Séance du 6 Mars 61

36 - MULLER A.F.
Les antagonistes de l'Aldostérone
Deutsche Med. Woch. Stuttgart 86-19 12 Mai 1962

37 - PETERSON R.E.
Adrenocortical steroïd metabolism and adrenal cortical punction in liver diseases
J. Clin. Invest. 1960 39-320

38 - PLAYOUST M., BLACBUM G.R.
The use of an aldosteron antagonist in patients with cirrhosis
Aust. Ann. Med. 1 - 312 1960

39 - PUECH A., OLIVIER G., DERMENGHEM M., DUMAS R.
Le Traitement du syndrome oedémateux par la spirolactone SC 9420
Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier 10 Février 61

40 - REYNAUD M.
Les oedèmes hyperaldostéroniques - Thèse Marseille 1961

41 - ROMANI J.D.
Oedèmes chroniques et sécrétion d'Aldostérone. Etude clinique et biologique des états d'hyperaldostéronisme

secondaire
Gaz. Hôp. Paris 1957, 129, 883

42 - ROMANI J.D.
Acquisitions récentes sur le mécanisme physiopathologique des oedèmes chroniques
Biol. Med. Paris 1959, 48, 494

43 - ROMANI J.D.
Etude quantitative de la réabsorption tubulaire rénale de sodium sous l'influence de la Spirolactone SC 9420
Bull. Soc. Endocr. appl. 1961 - 1, 40

44 - ROMANI J.D.
L'excrétion urinaire du Na du chlore dans ses rapports éventuels avec l'action de l'aldostérone. Action de la spirolactone SC 9420
Gazette des Hôp. 133ème année n° 18 30 Juin 1961

45 - ROMANI J.D., Mme KELLER A.
Etude des effets métaboliques de la spirolactone SC9420 chez l'homme
Ann. Endocr. 1961 22 - 357

46 - ROMANI J.D., ALBEAUX-FERNET M.
Etude de l'élimination urinaire de l'Aldostérone chez le sujet normal et au cours de certains états pathologiques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1957 - 73 - 88

47 - ROMANI J.D., ALBEAUX-FERNET M.
L'hyperaldostéronisme secondaire de l'insuffisance cardiaque congestive et ses implications pratiques
La Semaine des Hôpitaux, 4-10 Juillet 1962

48 - SCHWARTZ - BLOCH
Propriétés diurétiques d'une spirolactone
Soc. de Méd. de Strasbourg 17 Décembre 1960

49 - SHALDOW
L'application clinique des antagonistes de l'Aldostérone dans le traitement des oedèmes.
Proc. Royal. Soc. Med. 54 n° 4, 259-261, 4 Avril 1961

50 - SHALDOW, MAC LAKEN, SHEILA, SHERLOCK
Resistant ascites treated by combined diuretic therapy (Spirolactone, mannitol, chlorothiazide)
Lancet, 7 - 125, 19 March 1960

51 - SLATER J.D.M., MOXHAM A., HURTER R., NABARRO J.D.R.
Clinical and metabolic effects of aldosteron antagonism
Lancet 2 - 931-934, 1959

52 - TAYLOR F.F., FALOON W.W.
The role of potassium in natriuretic response to a steroïdal lactone (SC 9420)
The journal of clinical endocrinology and metabolism 19-1683-1687 12 Décembre 1959

53 - TUBLIN I.N., BERMAN L.B.
Treatment of oedema with oral administration of spirolactone
J.A. M.A. 1960, 174, 869

54 - VACHON A., BESSET C., ARCADIO F., JOUD R.
Les Spirolactones dans le traitement des oedèmes ascitiques (26 obs).
Soc. Méd. Hôp. Lyon 1961 - 6 Mars

55 - VESIN P., BLANPIN O., JULIEN C., GIBOUDAU J., RENAULT H., CATTAN R.
Traitement des oedèmes réfractaires par les spirolactones. Etude clinique et biologique
Bull. et Mém. de Soc. Medic. des Hôp. de Paris, 75, 826, 1959

56 - VESIN P., CATTAN R.
Les indications respectives des corticoïdes de l'hydrochlorothiazide et des spirolactones dans les oedèmes cirrhotiques.
Congrès des médecins de langue française. Lausanne 8-10 Octobre 1959

57 - VESIN P., CATTAN R.
Les indications des nouveaux diurétiques dans les oedèmes cirrhotiques
La Revue du Praticien - X n° 8, 817-822, 11 Mars 1960

58 - VESIN P., CATTAN R.
Association des actions diurétiques de la delta cortisone et de la spirolactone dans le traitement des oedèmes cirrhotiques.
Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 26-27 1005-1012, 1960

59 - VESIN P., GIBOUDEAU Melle, RENAULT H, CATTAN R.
Traitement de 30 cas de cirrhoses ascitiques par les spirolactones. Etude clinique et biologique
Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 16 Octobre 1960

60 - VESIN P.
L'Aldostérone et les spirolactones
Le concours médical, 597-604, 4 Février 1961

61 - VESIN P., GIBOUDEAU Melle, DEBBASCH L., ETIENNE Mme, RENAULT H., CATTAN R.
Spirolactones et oedèmes - Nouvelles études thérapeutiques et biologiques
Bull. et Mém. de la Soc. de Médec. des Hôpitaux de Paris, n° 14 et 15 - 28 Juillet 1961 p. 522

62 - VESIN P., CATTAN R.

Néphrite chronique, rein "circulatoire" et oedèmes cirrhotiques. Action des diurétiques distaux (Glucocorticoïdes - Spirolactones)
Bull. et Mém de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 27-28, p. 958 - Séance du 27 Octobre 1961

63 VEYRAT R., ENGEL E., DUCOMMUN P., MULLER A.F.
Etude de l'action natriurique d'un antagoniste de l'Aldostérone, la Spirolactone SC 9420
Journal suisse de Médecine, 90ème Année n° 18,494,1960

64 - VEYRAT R., ENGEL E., DUCOMMUN P., MULLER A.F.
Utilité de l'association des salidiurétiques et des inhibiteurs de l'Aldostérone (SC 9420 et SU 4885) dans le traitement des oedèmes réfractaires.
Helvetia medica acta. Vol. 27, 5-6, 683-689, 1960

65 - VEYRAT R.
Les nouveaux diurétiques actifs par voie orale
Journal d'Urologie - 66 - 3, 115-143, 1960

66 - WAREMBOURG H., LINQUETTE M., LEKIEFFRE J., FOSSATI P.
Efficacité d'une spirolactone dans le traitement de certaines rétentions hydrosalines.
Comm. Soc. de Méd. du Nord - 18 Mai 1961

67 - WOLFF H.P., KOCZOREK K.R., BUCHBORN E.
Aldosterone and antidiuretic hormone (Adiuretin) in liver diseases.
Acta Endocr. 1958, 27-45

*
* *

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]